

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LENFOMA
HASTALARINDA ENGRAFTMAN DÖNEMİNDEKİ
MUTLAK LENFOSİT SAYISININ PROGRESYONSUZ
SAĞ KALIMA ETKİSİ VE RİTUXİMAB KULLANIMI
İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.SÜLEYMAN TÜMKAYA

İZMİR 2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LENFOMA
HASTALARINDA ENGRAFTMAN DÖNEMİNDEKİ
MUTLAK LENFOSİT SAYISININ PROGRESYONSUZ
SAĞ KALIMA ETKİSİ VE RİTUXİMAB KULLANIMI
İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.SÜLEYMAN TÜMKAYA

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.G.HAYRİ ÖZSAN

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve birikimleriyle,bana her zaman yol gösteren, destek olan

ve iyi hekimlik adına önemli bir rol modeli olan başta anabilimdalı başkanımız olan Prof.Dr.İlkay Őimşek olmak üzere tüm değerleri hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin oluşmasının tüm aşamalarında bana yardımcı olan ve her türlü bilimsel katkıyı sunan tez danışmanım Prof.Dr.G.Hayri Özsan'a teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde katkılarını sunan Uzm.Dr.Ö.Gökmen Sevindik'e ve hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr.Abdullah Katgı,Uzm.Dr.Selda Kahraman ve Uzm.Dr.Őerife Medeni Solmaz'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince her zaman yanımda olan yakın dostlarım Dr.Sinan Ünal,Dr.Ayten Eraydın,Dr.Cengiz Karahanlı,Dr.Yasin Bakır,Dr.Mustafa A. Őimşek,Dr.Vahit Demir ve huzurlu bir çalışma ortamını paylaştığımız,aynı zamanda çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum tüm İç hastalıkları asistanlarına,tüm İç hastalıkları anabilimdalı çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak hayatımın her anında ben her türlü desteğini ve sevgisini esirgemeyen en başta biricik eşim olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Saygılarımla

Dr.SüleymanTÜMKAYA

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET.....	VII
SUMMARY.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.KÖK HÜCRE.....	2
2.1.1.Embriyonik Kök Hücre.....	2
2.1.2.Yetişkin Kök Hücre	2
2.1.3.Hematopoietik Kök Hücre	2
2.2.HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI.....	3
2.2.1.Kemik İliği Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler	3
2.2.2.Periferik Kan Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler	3
2.2.3.Kordon Kanı Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler	3
2.2.4.Fetal Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler.....	3
2.3.HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ	4
2.3.1.Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli.....	4
2.3.2.Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli	5
2.4.HODGKİN LENFOMA	8
2.4.1.Epidemiyoloji	8
2.4.2.Etiyoloji	8
2.4.3.Histopatoloji ve Sınıflandırma	9
2.4.4.Klasik Hodgkin Lenfoma Genel Özellikleri	9
2.4.5.Klasik Hodgkin Lenfoma Histopatolojik Alt Tipleri.....	10
2.4.5.1.Noduler Sklerozan Hodgkin Lenfoma	10
2.4.5.2.Mikst Sellüler Tip Hodgkin Lenfoma	10
2.4.5.3.Lenfositten Zengin Tip Hodgkin Lenfoma.....	10
2.4.5.4.Lenfositten Fakir Tip Hodgkin Lenfoma.....	10
2.4.6.Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Genel Özellikleri.....	10
2.4.7.Hodgkin Lenfomada Tanı	11
2.4.7.1.Semptom ve Bulgular	11

2.4.7.2.Tanı	11
2.4.7.3.Evreleme	12
2.4.7.4.Prognostik Faktörler	13
2.4.7.5.Tedavi	14
2.4.7.5.1.Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi	14
2.4.7.5.1.1.Erken Evre İyi Prognostik Grup Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi.....	14
2.4.7.5.1.2.Erken Evre Kötü Prognostik Grup Klasik Hodgkin Lenfomada Tedavi.....	14
2.4.7.5.1.3.İleri Evre Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi.....	14
2.4.7.5.1.4.Dirençli ve Nüks Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi.....	15
2.4.7.5.2.Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Tedavi.....	15
2.4.7.6.Hodgkn Lenfoma Hastalarında İzlem	15
2.5.NON-HODGKİN LENFOMA	16
2.5.1.Epidemiyoloji	16
2.5.2.Etiyoloji.....	16
2.5.3.Sınıflandırma ve Histopatoloji	17
2.5.4.Non-Hodgkin Lenfomada Tanı	18
2.5.4.1.Semptom ve Bulgular	18
2.5.4.2.Tanı	20
2.5.4.3.Evreleme	20
2.5.4.4.Tedavi	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
4.BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	30
KAYNAKÇA.....	34

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1	Erişkinlerde Önerilen OHKHN Endikasyonları	6
Tablo 2	WHO Hodgkin Lenfoma Sınıflaması.....	9
Tablo 3	Hodgkin Lenfomada Modifiye Ann-Arbor Evrelemesi	12
Tablo 4	Erken Evre Hodgkin Lenfomada Risk Değerlendirmesi.....	13
Tablo 5	İleri Evre Hodgkin Lenfoma Hastalarında Olumsuz Prognostik Faktörler	13
Tablo 6	Hodgkin Lenfoma Hastalarında Genel Tedavi Planı	14
Tablo 7	Uluslararası Prognostik İndeks (IPI).....	18
Tablo 8	Non-Hodgkin Lenfomanın WHO 2008 Sınıflaması	19
Tablo 9	Non-Hodgkin Lenfomada Ann-Arbor Evrelemesi	20
Tablo 10	Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	23
Tablo 11	Radyoterapi Bölgelerinin Dağılımı	24
Tablo 12	Mobilizasyon ve OHKHN Dönemlerindeki Lökosit Değerleri.....	25
Tablo 13	Mobilizasyon ve OHKHN Dönemlerindeki Lenfosit Değerleri.....	26
Tablo 14	Mobilizasyon ve OHKHN Dönemlerindeki Hemoglobin Değerleri	26

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1	Lenfoma Hastalarının PSS Eğrileri.....	27
Şekil 2	NHL ve HL Hastalarının PSS Eğrileri.....	27
Şekil 3	Lenfosit sayısının 500'ün altı ve üstü ile ilişkili PSS Eğrileri.....	28
Şekil 4	NHL Hastalarında Rituximab Kullanımı ile İlişkili PSS Eğrileri.....	29

KISALTMALAR

ABVD: Adrimasin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

AML: Akut Miyeloid Lösemi

AHKHN: Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

BEACOPP: Bleomisin, Etoposid, Adriamisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CMV: Sitomegalo virus

CVP: Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon

EKH: Embriyonik Kök Hücre

EORTC: European Organisation for Research and Treatment for Cancer

G-CSF: Granulosit Koloni Stimule Edici Faktör

GM-CSF: Granulosit-Monosit Koloni Stimule Edici Faktör

GHSG: German Hodgkin Study Group

GİS: Gastrointestinal Sistem

GSO: Genel Sağ Kalım Oranı

GSS: Genel Sağ Kalım Süresi

GVHH: Greft Versus Host Hastalığı

GVL: Greft Versus Lösemi Etkisi

HHV-6: Human Herpes Virus Tip 6

HKH: Hematopoietik Kök Hücre

HKHN: Hematopoietik Kök Hücre Nakli

HL: Hodgkin Lenfoma

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LF-HL: Lenfositten Fakir Tip Hodgkin Lenfoma

LZ-HL: Lenfositten Zengin Tip Hodgkin Lenfoma

MALT:Mukoza İlişkili Lenf Dokusu
MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS-HL:Mikst Sellüler Tip Hodgkin Lenfoma
MTO:Mediasten-Toraks Oranı
NCCN:National Comprehensive Cancer Network
NHL:Non-Hodgkin Lenfoma
NK:Doğal Öldürücü Hücreler
NLPHL:Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
NMDP:Uluslararası Kemik İliği Verici Programı
NS-HL:Noduler Sklerozan Tip Hodgkin Lenfoma
OHKHN:Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli
PET:Pozitron Emisyon Tomografisi
PSO:Progresyonsuz Sağ Kalım Oranı
PSS:Progresyonsuz Sağ Kalım Süresi
R-CHOP:Rituximab,Siklofosamid,Hidroksidaunomisin,Vinkristin,Prednizon
REAL:Revize Edilmiş Avrupa-Amerikan Lenfoma Sınıflaması
RS:Reed-Sternberg Hücresi
RT:Radyoterapi
WHO:Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LENFOMA HASTALARINDA ENGRAFTMAN DÖNEMİNDEKİ MUTLAK LENFOSİT SAYISININ PROGRESYONSUZ SAĞ KALIMA ETKİSİ VE RİTUXİMAB KULLANIMI İLE İLİŞKİSİ

Dr.Süleyman Tümkaya

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR 35340

suleyman.tumkaya@deu.edu.tr

Amaç: Hematopoietik kök hücre nakli;kemik iliği veya periferik kandan elde edilen hematopoietik kök hücrelerin toplanması ve infüzyon yoluyla verilmesi işlemidir.Hematopoietik kök hücre nakli(HKHN);kök hücrelerin elde edildiği donöre göre otolog hematopoietik kök hücre nakli,allojeneik hematopoietik kök hücre nakli,sinjeneik hematopoietik kök hücre nakli olarak sınıflandırılabilir.HKHN hematolojik maligniteler dışında solid organ tümörleri,otoimmün hastalıklar,kronik inflamatuvar hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavi şemalarında yer almaktadır.HKHN birçok hastalığın tedavisinde kür şansı sağlmasına rağmen önemli oranda morbidite ve mortaliteyi de beraberinde getirmektedir.Bu çalışmada OHKHN yapılan hastalarda yaş,tanı anında evre,hastalık alt tipleri,aldıkları kemoterapi sayıları,rituximab alan hastalarda rituximab sayıları ve OHKHN'den ne kadar önce rituximab aldıkları,aldıkları radyoterapi(RT),OHKHN öncesindeki hastalık durumları,OHKHN sonrasında 15.gün-100.gün ve 1.yıl mutlak lenfosit sayılarının hastaliksız sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2003 ile Aralık 2011 tarihleri arasında DEÜTF Hematoloji Bilim Dalı'nda Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma tanıları ile takip edilen ve OHKHN uygulanan toplam 53 hasta çalışmaya dahil edildi. Değerlendirmeye alınan hastaların verileri DEÜTF hasta dosyalarından,hastane bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan hastaların 26'sı (%49,1) NHL iken 27'si (%50,9) ise HL idi.Bu cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların 39'u (%73,58) erkek,14'ü (%26,42) kadın idi. Ortanca yaş değeri 39 (21-69)idi. 53 hastanın 20'si (%37,74) rituximab almış iken,33'ü (%62,26) rituximab almamıştır.Bu 33 hastanın 27'si HL (%81,8) tanılıdır. Nakil sonrasında 18 hastada (%33,96) progresyon gözlenirken,35 hastada (%66,04) progresyon gözlenmedi.Çalışmamızda progresyona kadar geçen süre ortanca 8 ay (1-90) olarak saptandı. Hastaların 28'si (%52,83) yaşıyor iken 25'inde (%47,17) ise ölüm izlendi.Ölümlerin nedenlerine bakıldığında 13 hastada (%52) enfeksiyon neden olmuş iken 12 hastada (%48)

hastalık progresyonunun olduğu saptanmıştır. Kök hücre mobilizasyon zamanındaki lenfosit (Ly) ortanca değeri 865/mm³ (100-4600/mm³), OHKHN 15.gün lenfosit ortanca değeri 300/mm³ (1-5300/mm³), OHKHN 100.gün lenfosit ortanca değeri 1800/mm³ (300-7800/mm³), OHKHN 1.yılda ise lenfosit ortanca değeri 1950/mm³ (600-8700/mm³) olarak saptanmıştır. Non-Hodgkin lenfoma hastalarının 13'ünde (%50) progresyon gözlenir iken, Hodgkin lenfoma hastalarının ise 5'inde (%18,5) progresyon gözlendi. Non-Hodgkin lenfoma hastalarında progresyonsuz sağ kalım süresi (PSS) 29,3 ay, Hodgkin lenfoma hastalarında PSS 64,74 ay saptanırken, çalışmamızdaki tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde toplam PSS ise 44,23 ay olarak saptanmıştır. Çalışmadaki tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde rituximab tedavisi alan hastalarla almayanlar arasında progresyonsuz sağ kalım (PSS) üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,488). Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda OHKHN-15.gün lenfosit sayısının >500 olması PSS üzerine istatistiksel anlamlı bir sonuç doğurmamıştır (p=0,210). Hodgkin lenfomalı hastalarda OHKHN-15.gün lenfosit sayısının >500 olması PSS üzerine istatistiksel anlamlı sonuç doğurmamıştır (p=0,014).

Rituximab verilen NHL hastalarında, rituximab almak PSS üzerine istatistiksel anlamlı bir sonuç doğurmamıştır (p=0,011). OHKHN-15.gün lenfosit sayısı >500 olan hastalarda PSS 34,44 ay iken, lenfosit sayısı <500 olan hastalarda ise 52,73 ay olarak saptandı (Şekil 3). Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde OHKHN-15.gün lenfosit sayısının PSS üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı saptandı (p=0,459).

Yorum: Bu çalışmanın retrospektif bir çalışma olması, hasta sayısının kısmen az olması nedeniyle sınırlı bir çalışma olmuştur. Çalışmamızda rituximab kullanımının OHKHN-15.gün ve 100.gün lenfosit sayısı ile istatistiksel anlamlı ilişki ortaya konamamasına rağmen 15. Ve 100.gün lenfosit sayıları değerlendirildiğinde rituximabın B lenfositler üzerindeki negatif etkisinin 100.günde azalmaya başladığı görülmüştür. OHKHN-15.günde lenfosit sayısının <500 olduğundaki PSS'nin daha iyi olması rituximabın antikemoterapötik etkinliğinin devam etmesine bağlanabilir. Sonuç olarak nakilden sonrası immun sistemin yeniden yapılanmasının daha iyi aydınlatılabilmesi, lenfomanın bazı alt tiplerinde artık rituximabın rutin kullanımından dolayı, rituximabın bu süreçteki rolünün daha iyi öğrenilebilmesi, hangi lenfosit alt gruplarının ve bunlardan salınan hangi sitokinlerin bu süreçte etkin olduğunun öğrenilebilmesi için daha büyük vaka serilerinin olduğu, çok merkezli prospektif çalışmaların yapılması gerektiğine inanmaktayız.

Anahtar kelimeler: OHKHN, rituximab, NHL, HL, OHKHN-15.gün lenfosit sayısı

SUMMARY

THE EFFECT OF ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT DURING ENGRAFTMENT PERIOD ON PROGRESSION FREE SURVIVAL AND ITS RELATION WITH RITUXIMAB USE IN THE PATIENTS DIAGNOSED AS LYMPHOMA AND AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION PERFORMED

Dr.Süleyman Tümkaya

Dokuz Eylül University School of Medicine Internal Medicine Department

Dokuz Eylül University Hospital Internal Medicine Department İnciraltı/İZMİR 35340

suleyman.tumkaya@deu.edu.tr

Objective: Hematopoietic stem cell transplantation is the process of infusion of hematopoietic stem cells collected from bone marrow or peripheral blood. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) can be classified as autologous stem cell transplantation, allogenic stem cell transplantation and syngenic stem cell transplantation according to donor site of stem cells. HSCT takes place in treatment schemes of solid organ tumors, autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and many other diseases in addition to hematologic malignancies. In the treatment of many diseases HSCT provides cure possibility but also causes significant morbidity and mortality. In this study in autologous stem cell transplantation performed (ASCT) patients we aimed to evaluate the effects of age, stage at the time of diagnosis, disease subtypes, chemotherapy cycles numbers, and in patients who used rituximab; number of cycles and time from last course to time of ASCT, radiotherapy, disease status before ASCT, after transplant 15th and 100th days and 1st year absolute lymphocyte count and their relation with progression free survival.

Materials and methods: Total 53 patients followed by DEUSM Hematology Department between the dates January 2003 and December 2011 diagnosed as Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma to whom ASCT was performed were included in the study. The data of patients included was obtained from DEUSM data base and patient files.

Results: From the patients who were included to study 26 patients (49,1%) were diagnosed as Non-Hodgkin lymphoma whereas 27 patients (50,9) were diagnosed as Hodgkin Lymphoma. According to gender 39 patients (73,58%) were male, 14 patients (26,42%) were female. Median age was 41,7(±14,98) (21;69). In 20 (37,74) out of 53 patients rituximab was used. In 33 patients (62,26) rituximab wasn't used. 27 patients (81,8%) out of these 33 patients were diagnosed as Hodgkin lymphoma. In 18 patients out of 53 patients progression was observed

after transplantation whereas in 35 patients (66,04%) progression wasn't observed. In our study the median time to progression was 8 months (1-90). 28 (%52,83) of the patients survived whereas the 25 (%47,17) of the patients died. The 13(%52) of these deaths were caused by infection while in the 12(%48) of the deaths disease progression was detected. The median of lymphocyte in the stem cell mobilization was 865/mm³ (100-4600/mm³), ASCT 15th day median of lymphocyte was 300/mm³ (1-5300/mm³), ASCT 100th day median of lymphocyte was 1800/mm³ (300-7800/mm³), ASCT 1st year median of lymphocyte was 1950/mm³ (600-8700/mm³). The progression was detected in 13(50%) of the Non-Hodgkin lymphoma patients and 5 (%18,5) of the Hodgkin lymphoma patients. In the Non-Hodgkin lymphoma patients without progression survival time was 29,3 months, in Hodgkin lymphoma patients it was 64,74 months and when all the patients were evaluated the total survival time was determined as 44,23 months. When the patients were evaluated altogether there was no statistically significant difference (p=0,488) was detected between the patients who used rituximab and the patients did not use rituximab. In the Non-Hodgkin lymphoma patients ASCT 15th day lymphocyte numbers being less than 500 (>500) does not have a statistically important effect (p=0,210) on progression free survival. In the Hodgkin lymphoma patients ASCT 15th day lymphocyte numbers being less than 500 (>500) does not have a statistically important effect (p=0,014) on progression free survival. In the Non-Hodgkin lymphoma patients who used rituximab, using rituximab does not have statistically significant difference (p=0,011). In the patients whose ASCT 15th day lymphocyte numbers were less than 500, the progression free survival was 34,44 months while in the patients whose lymphocyte number was less than 500 it is 52,73 months (Table 3). When all patients were evaluated It was detected that the ASCT 15th day lymphocyte number does not have statistically important difference (p=0,459).

Comment: As it is a retrospective study and the amount of patients respectively less this study is restricted. In this study although there was not statistically important relation between ASCT 15th and 100th day lymphocyte number and use of rituximab, when the 15th and 100th day lymphocyte numbers were examined it was detected that the negative effect of rituximab on B lymphocytes started to decrease on the 100th day. The better progression free survival results of ASCT 15th day lymphocyte count <500 can be attributed to the continuing antineoplastic effect of rituximab. As a result we believe for better understanding of after transplant immunomodulation, because of recent routine use of rituximab in some subtypes of lymphoma learning the role of rituximab in this process, learning which

lymphocyte subtypes and which cytokines derived from these lymphocytes takes place in this process, multicenter, prospective and larger studies are needed.

Keywords:ASCT,rituximab,NHL,HL, ASCT 15th day lymphocyte count

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kök hücre,sınırsız sayıda kendini yenileyebilme,in vivo ve in vitro ortamlarda bir veya daha fazla sayıda hücreye farklılaşabilme yeteneği olan pluripotent hücredir[1].Kanın hücreyel elemanlarını ve immün hücreleri yapılandıran ve şekillendiren hücrelere hematopoitik kök hücreler (HKH) denir[2].Hematopoitik kök hücre nakli;kemik iliği veya periferik kandan elde edilen hematopoitik kök hücrelerin toplanması ve infüzyon yoluyla verilmesi işlemidir[3].Hematopoitik kök hücre nakli (HKHN);kök hücrelerin elde edildiği donöre göre otolog hematopoitik kök hücre nakli,allojeneik hematopoitik kök hücre nakli olarak sınıflandırılabilir[4].HKHN hematolojik maligniteler dışında solid organ tümörleri,otoimmün hastalıklar,kronik inflamatuvar hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavi şemalarında yer almaktadır [5].HKHN birçok hastalığın tedavisinde kür şansı sağlamasına rağmen önemli oranda morbidite ve mortaliteyi de beraberinde getirmektedir[6].Bu çalışmada, OHKHN yapılan Non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin lenfoma hastalarında rituximabın OHKHN sonrasında 15.gün-100.gün ve 1.yıl mutlak lenfosit sayısı üzerine etkisi ve bunların hastalıksız sağkalım üzerine ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.Bu değerlendirmenin yapılabilmesi ve ek faktörlerin ortaya konulabilmesi için hastaların yaşı,tanı anında evreleri,hastalık alt tipleri,aldıkları kemoterapi sayıları,rituximab alan hastalarda rituximab sayıları ve OHKHN'den ne kadar önce rituximab aldıkları,aldıkları radyoterapi(RT),OHKHN öncesindeki hastalık durumları,OHKHN sonrasında 15.gün-100.gün ve 1.yıl mutlak lenfosit sayıları geriye yönelik taranması planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KÖK HÜCRE

Kök hücreler; vücudumuzdaki bütün doku ve organları oluşturan,sınırsız sayıda kendini yenileyebilme yeteneği olan, in vivo ve in vitro ortamlarda bir veya daha fazla sayıda hücreye farklılaşabilen hücrelerdir[1, 7].Kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre totipotent,multipotent ve pluripotent olmak üzere 3 farklı gruba ayrılırlar[8].Totipotent hücreler, embriyoyu oluşturan tüm hücreleri oluşturma kapasitesine sahiptir.Pluripotent hücreler endoderm,ektoderm,mezoderm germ dizilerine ait dokuları oluşturabilme kapasitesine sahiptir[9].Multipotent hücreler ise biraz daha özelleşmiş hücrelerdir[10].

2.1.1. Embriyonik Kök Hücre

Embriyonik kök hücreler(EKH) embriyonun uterus duvarına yerleşmesinden önceki aşamada blastositin iç hücre tabakasından oluşurlar[1].EKH'ler pluripotenttir ve her 3 germ tabakasının tümüne de farklılaşabilir[11].

2.1.2.Yetişkin Kök Hücre

Yetişkin kök hücresi, somatik (vücut) kök hücreleri ve üreme hattı (germ) kök hücreleri olarak da bilinen, yetişkinler kadar çocuklarda da bulunan hücrelerdir[12]. Kemik iliği kök hücrelerinin miktarı, yaşlanmayla azalır, ayrıca aynı yaş grubundaki üreyebilir dişilerde erkeklere kıyasla daha azdır[13]. Günümüze kadar olan yetişkin kök hücre araştırmalarının büyük kısmı, hücrelerin bölünme veya süresiz olarak kendini yenileme ve farklılaşma eğilimlerininin sınırlarını belirlemek üzerine olmuştur[14]. Çoğu yetişkin kök hücresi,soy-kısıtlı yani multipotenttir ve genellikle kendi doku kökenlerine aittir (örn. mezenşimal kök hücre, adipoz-kökenli kök hücre, endotelial kök hücre, diş özü kök hücresi, vb. gibi)[15, 16]. Yetişkin kök hücre tedavileri, uzun zamandır lösemi ve ilişkili olan kan/kemik iliği kanserlerinde kemik iliği nakli uygulamasıyla başarıyla kullanılmaktadır.

2.1.3. Hematopietik Kök Hücre

Kanın hücresel ve immün elemanlarını yapılandıran ve şekillendirebilen hücrelere hematopietik kök hücreler (HKH) adı verilir[2]. Kemik iliğinde yer alan bu hücreler pluripotent özellikte olup eritrosit, nötrofil, bazofil, B ve T lenfositler, monosit/makrofajlar, eozinofil,mast hücreleri, trombositler ve dendritik hücreleri gibi hücrelerin fonksiyonel hücre yapılarını oluşturabilirler.

HKH'ler klinikte OHKHN ve AHKHN'de kullanılmaktadırlar. Kemoterapi ve/veya radyoterapi ile miyeloablasyon yapılan hastalara HKN'ler verildiğinde adezyon molekülleri sayesinde kemik iliğine yerleşerek yeni kan hücrelerini oluştururlar[2].

2.2. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLAR

HKN ler en fazla kemik iliğinde olmak üzere çevresel kanda, kordon kanında, hatta fetal döneme ait dalak ve karaciğer gibi dokularda bulunmaktadır[17-19].

2.2.1 Kemik İliği Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Kemik iliği, kemik içerisindeki süngerimsi dokudur[19]. Kemik iliği kaynaklı kök hücreler aspirasyon işlemiyle pelvis kemiğinden elde edilirler[20].

2.2.2. Periferik Kan Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Periferik kan, kemik iliğine göre daha kolay ulaşılabilir bir kök hücre kaynağıdır. Buna karşın periferik kandaki kök hücre oranı ile kemik iliği karşılaştırıldığında en az 100 kat daha azdır. Ancak aferez yöntemi ile elde edilen CD-34(+) mononükleer hücre sayısı kemik iliğinin içerdiğinden dört kat fazla olabilir[7, 21, 22]. OHKHN ve AHKHN yapılması planlanan hastalarda CD-34(+) hücrelerin toplanması için periferik kandan kök hücre aferezi yapılmaktadır[23].

2.2.3. Kordon Kanı Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Kordon kanında, kanda bulunan bütün hücresel elemanların yanı sıra kemik iliğinde olduğu gibi %0,2-2 oranında da kemik iliği kök hücreleri bulunmaktadır. AHKHN ihtiyacı olan ancak Human Lökosit Antijeni (HLA) uygun vericisi olmayan hastalarda kök hücre kaynağı olarak kordon kanı son 26 yıldır kullanılmasına rağmen uygulama alanları kısıtlıdır[24-28].

2.2.4. Fetal Kaynaklı Hematopoietik Kök Hücreler

Fetal mezankimal kök hücrelerin kaynağı olarak, kemik iliği, böbrek, fetal kan, karaciğer, dalak, pankreas, akciğer ve son zamanlarda da epitelyal membran ve amniyotik sıvı hücreleri gösterilmiştir. En fazla fetal karaciğerde olmak üzere 1/3500 oranında kök hücre olduğu tahmin edilmektedir[29, 30]. Fetüs karaciğeri gebeliğin 2. ve 7. ayları arasında fizyolojik olarak fetal hematopoietik dokunun yerleşim yeridir.

2.3.HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

HKHN hematolojik maligniteler dışında solid organ tümörleri, otoimmün hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavi şemalarında yer almaktadır[5]. Ülkemizde ilk otolog kök hücre nakli 1984 yılında, ilk allojeneik kök hücre nakli ise 1985 yılında GATA’da yapılmıştır. Ülkemizde ilk otolog periferik kök hücre nakli 1992 yılında, ilk allogeneik periferik kök hücre nakli de 1993 yılında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesinde yapılmıştır. HKHN, kök hücrenin temin edildiği donöre göre OHKHN ve AHKHN olmak üzere 2’ye ayrılır[4].

2.3.1. Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

AHKHN, HLA uygun bir vericiden diğer kişiye kök hücrelerin verilmesi işlemidir[3]. Allojeneik transplantasyon genelde 5-60 yaş üstünde olmayan hastalar için düşünülmekle birlikte, nadir olarak daha yaşlı hastalar da tedavi edilmektedir. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) insidansın yaşla birlikte artış göstermesi nedeniyle yaşlı hastalarda sonuçlar daha kötüdür[3]. HLA doku grubu tam uyumlu, genellikle kardeş olan ve 60 yaş altındaki vericilerle yapılan transplantasyonun avantajı, düşük nüks oranı ve Graft-versus-lösemi (GVL) etkisi olarak gösterilebilirken, dezavantaj olarak ise hastaların uygun vericisinin bulunma oranının düşüklüğü (%25-30) gösterilebilir[31-35]. HLA uyumlu kardeş vericisi olmayan hastalarda iki çözüm bulunmaktadır. Bunlar; orijinal adı “National Marrow Donor Program” (NMDP) olan “Uluslararası Kemik İliği Verici Programı” aracılığıyla akraba olmayan fakat yakın HLA uyumu bulunan bir kişi bulmak veya kısmi uyumlu akraba verici kullanmaktır. Birçok HLA kodlayan gen bulunması nedeniyle akraba olmayan iki bireyin aynı lokus için HLA uyumlu olma olasılığı 10000’de 1’den daha azdır. Ulusal Kemik İliği Verici Programı aracılığıyla gönüllü bireylerden sağlanan yaklaşık 10 milyon HLA bulunmakla birlikte taramaya alınan hastaların yaklaşık %50’sine uygun verici bulunabilmektedir[3]. AHKHN aşamaları; hastaya transplant kararının verilmesi ardından, vericinin seçimi, hasta ve vericinin hazırlanması, hazırlık rejimi verilmesi, kök hücre toplanması ve infüzyonu, Graft-Versus-Host Hastalığı (GVHH) profilaksisi, destek tedavisi ve engraftman takibi şeklinde olmaktadır[36, 37]. AHKHN’de hazırlık rejiminin verilmesinin temel amacı, altta yatan hastalığın tümüyle ortadan kaldırılması ve donör hücrelerinin kemik iliğine yerleşebilmesi için yeterli immün baskılanmanın sağlanmasıdır. Hazırlık rejimlerinden siklofosamid ile beraber tüm vücut ışınlanması, uzun süredir kullanılan bir yöntem olup işleme bağlı mortalite, katarakt, endokrin bozukluklar ve uzun dönemde ikincil maligniteler gibi yan

etkileri mevcuttur. Bir başka hazırlama rejimi olan busulfan ve siklofosfamid kullanımı olup görülebilecek önemli yan etkileri ise veno-oklüziv hastalık, obstrüktif bronşiolit, hemorajik sistittir[38]. Bir yandan yoğun içerikli hazırlama rejimlerinin kullanımı ile nakle bağlı mortalite artarken, diğer yandan tümöre karşı donör hücrelerinin immün etkinliğinin daha iyi olduğunun anlaşılması, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile yapılan AHKHN'de amaç, yalnızca engraftman için yeterli immün baskılanmayı sağlamaktır[39]. Hematopoietik kök hücre nakli takibinde enfeksiyonlar en önemli sorundur. Bu nedenle bakteriyel, fungal, viral profilaktik tedavinin yanı sıra pozitif basınç ve laminar hava akımı gibi yöntemler sayesinde odaların enfeksiyon kaynaklarına karşı izolasyonlarının daha iyi olmaları sağlanmaktadır. Granulosit Koloni Stimule Edici Faktör (G-CSF) kullanımı ile erken engraftman sağlanarak nötropenik dönemin kısalmasına yardımcı olmaktadır. Hem destek tedavisindeki gelişmeler hem de tedavi ekibinin artan tecrübesi, tedaviye bağlı mortalite riskini belirgin olarak azaltmaktadır[38].

2.3.2. Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli

OHKHN yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kendi kök hücrelerinin tekrar kendine verilmesi işlemidir. Geri verilen bu hücreler hastanın kemik iliği ve/veya periferik kandan elde edilmektedir[3].

OHKHN endikasyonları aşağıda Tablo 1'de özetlenmiştir.

OHKHN birbirini takip eden 4 basamaktan oluşur: **1. basamak**; kök hücrelerin toplanması, işlenmesi ve ardından sıfırın altındaki sıcaklıklarda dondurularak güvenle saklanması, **2. basamak**; miyeloablatif kemoterapi ve/veya radyoterapinin uygulanması, **3. basamak**; saklanmış olan kök hücrelerin hastaya infüze edilmesi, **4. basamak ise**; tedavi sonrası performansı bozulan hastalara düzeline kadar destek tedavisi uygulanmasıdır.

Kemik iliğinde hematolojik yeniden yapılanmanın sağlanması için yüksek doz tedavi sonrası uygun ve yeterli HKH içeren ürünün kullanılması gerekmektedir[40-48]. OHKHN için yeterli CD-34 (+) hücre miktarı $>2.5 \times 10^6/\text{kg}$ hücredir[20]. Hastalardan genel veya lokal anestezi altında ameliyathane koşullarında çoklu iğne aspirasyonlarıyla HKH'ler kemik iliğinden veya yüksek doz siklofosfamid, büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF), kök hücre faktörleri veya bu ajanların kombinasyonları ile HKH'ler kemik iliğinden kan dolaşımına

salındıktan sonra aferez yöntemiyle toplanabilir[49-58].Periferik kandan HKH toplanabilmesi için kandaki lökosit sayısının en az $1 \times 10^9/L$ olması gerekir[4].Kemik iliği veya kandan elde edilen büyüme faktörleriyle uyarılmış olan HKH'ler aynı etki gücünde gibi görünseler de prospektif randomize çalışmalarca,mobilize edilen HKH'lerin engraftman hızı,trombosit süspansiyonu gerekliliği ve hastanede kalış süresi bakımından uyarılmamış olan kemik iliği hücrelerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir[59, 60].

Toplanan hücreler içerisinde tümör hücreleri bulunabilir,tümör hücrelerin olup olmadığına dikkat edilmeden verilen,kemik iliği veya periferik kandan elde edilen HKH'leri içeren ürün,transplantasyon sonrası oluşabilecek relapsa katkıda bulunabilir[61, 62].Bundan dolayı etkili temizleme yöntemlerinin geliştirilmesi günümüzde halen önemli bir hedeftir.Temizleme işleminin başarısı için en önemli şart uygun temizleme tekniğinin kullanılmasıdır.

Tablo 1.Erişkinlerde Önerilen OHKHN Endikasyonları

Lenfomalar	Plazma Hücre Diskrazileri	Lösemiler	Diğer
-Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma -Mantle Hücreli Lenfoma -Lenfoblastik Lenfoma -Burkitt's Lenfoma -Foliküler Lenfoma -T-Hücreli Lenfoma -Klasik Hodgkin's Lenfoma -Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin's Lenfoma	-Multiple Myelom	-Akut Myeloid Lösemi -Akut Lenfoblastik Lösemi -Kronik myeloid lösemi(akselere veya blastik faz) -Kronik lenfositik Lösemi	-Meme Kanseri -Germ Hücreli Tümör -Otoimmün Hastalıklar

OHKHN'de hazırlık rejimleriyle malign değişime uğramış hücrelerin kemik iliğini baskılayıcı (miyeloablatif) dozda kemoterapi ve/veya radyoterapi verilerek yok edilmesi amaçlanmaktadır[63].

Verilen ilk terapötik kombinasyonlar birkaç farklı ilacın yüksek doz uygulanmasından veya tüm vücut ışınlaması ile birlikte verilebilen ilaçlardan oluşmakta idi[49, 51, 64, 65].Alkilleyci ajanlar,çeşitli antimetabolitler,etoposide,topoizomeraz inhibitörleri çok sık kullanılan ajanlar arasındadır[64-67].

Yüksek doz tedavi için kullanılacak ajanlardan en azından bir kısmı altta yatan hastalığın karakterine bağlıdır. Bir veya birkaç ilacın kombinasyonlarında her bir ilacın maksimum tolere edilebilen dozunun bilinmesi gerekmektedir.

OHKHN sonrası erken dönemde hasta yönetiminde antibiyotiklerin kullanımı, sıvı ve elektrolit desteği ve diğer transfüzyon destekleri giderek standart hale gelmektedir. OHKHN hastaları erken dönemde sıklıkla parenteral beslenme desteği de gerekmektedir.

Miyeloablative tedavi sonrasında OHKHN kemik iliğinin yeniden yapılanması sağlayabilir, ancak bu konuda bazı problemler mevcuttur[68].

Kemik iliği vericileri ile ilgili yaş sınırı destek tedavilerinin gelişmesiyle gün geçtikçe ileriye çekilmektedir. Ek ciddi ko-morbid hastalıklarının olmaması durumunda kanser hastalarına 70'li yaşlarda dahi OHKHN uygulanabilmektedir. Bu süreçte sitotoksik bir ilaç maksimum tolere edilebilecek dozlarında diğer kemoterapi ajanlarıyla birlikte verilirse; gastroenterit, özofaringeal mukozit, veno-oklüziv hastalık, diffüz alveolar hemoraji ve organ yetmezliği gibi tedavi ile ilişkili çeşitli yan etkiler gözlenebilir. Bu tip yan etkiler bazen ölümcül çoklu organ yetmezliğine de yol açabilmektedir. Uygun tedavi rejimlerinin uygulanması bu tip ciddi problemlerin görülme olasılığını %5'ten %1-2'ye indirmiştir. Nakil sonrası erken veya geç dönemde greft yetmezliği nedeniyle pansitopeniler gözlenebilmektedir. Uygun miktarda CD-34 (+) hücre verilen hastalarda olasılıkla Sitomegalovirus (CMV) ve Human Herpes virus tip-6 (HHV-6) enfeksiyonlarına bağlı pansitopeniler gözlenmektedir[68].

OHKHN sonrası gözlenen fırsatçı enfeksiyon sıklığı AHKHN'ye göre daha azdır. OHKHN uygulanmış hastaların yaklaşık %5'inde CMV enfeksiyonu gözlenmiştir[68].

Pek çok hastanın tedavi başarısını engelleyen en önemli faktör altta yatan hastalığın relapsıdır. Bununla ilgili problemlerin çözümü için yapılması gerekenler; uygun hasta seçimi, OHKHN için uygun zamanlama yapılması ve nakil sonrası uygun tedavi rejimlerinin seçimidir[68].

Hastaların primer malignitelerinin tedavisi sonrası yaşam sürelerinin uzaması ikincil malignite oluşumunu gündeme getirmektedir. Ancak bu ikincil malignite gelişiminin birincil malignitenin tedavisiyle ilişkili olup olmadığı kesin değildir. Hastaya kemoterapi veya radyoterapinin standart veya yüksek doz uygulanması ikinci bir risk oluşumuna neden olmaktadır. Melfalan veya nitrozüre gibi alkilleyici ajanlarla başlangıçta standart doz tedavi uygulanan ve sonrasında HKHN yapılan hastalarda nakil sonrası miyelodisplazi veya AML insidansının alkilleyici ajan verilmeyen hastalara kıyasla daha fazla olduğunu gösteren geniş kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır[68].

OHKHN uygulanan Hodgkin lenfomalı(HL) hastalarda hematolojik malignite insidansının klasik yöntemlerle tedavi edilen kontrol grubundaki HL'li hastalarla aynı olduğu tespit edilmiştir.Bununla birlikte solid organ tümörleri daha yaygındır[69].HKHN sonrası görülen maligniteler ciddi klinik problem oluşturmaktadır.Risk altındaki hastalar mümkün olduğunca erken tespit edilmeli ve bu hastalar için AHKHN gibi alternatif tedavi yöntemleri uygulanmalıdır[70-72].

Buradaki önemli noktalardan biri de OHKHN uygulanan hastaların mümkün olduğunca kısa sürede kişisel ve iş ortamlarına dönmeleridir.Bununla ilgili çalışmalar göstermiştir ki hastaların önceki yaşam kalitesine ulaşmaları ortalama 6-12 ayı bulmaktadır[72].

2.4.HODGKİN LENFOMA

Hodgkin lenfoma ilk olarak Thomas Hodgkin tarafından 1832 yılında tanımlanmış daha sonra Sir Samuel Wilks 1865 yılında ilk defa bu hastalığı “Hodgkin Hastalığı” olarak isimlendirmiştir[73].Carl Sternberg ve Dorothy Reed adlı iki bilim adamı birbirinden bağımsız olarak 1898 ve 1902 yıllarında hastalığın tanısal hücresi olarak bilinen Reed-Sternberg(RS) hücresini tanımlamışlardır[74, 75].RS hücresinin kökeni lenfoid hücre (özellikle B hücre tipi) olarak saptandığı için,”Hodgkin Hastalığı” yerine “HL” terimi kullanılmaktadır[76].

2.4.1.Epidemiyoloji

Hodgkin lenfomanın insidansı dünya üzerinde değişkenlik göstermektedir.Avrupa Birliği'nde yılda 2.2/100000 yeni vaka görülürken Türkiye'deki sıklığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.En yüksek insidans Amerika,Kanada,İsviçre ve Kuzey Avrupa'da görülmektedir[3].HL karakteristik olarak genç erişkin ve ileri yaş grubunda olmak üzere bimodal bir yaş dağılım eğrisi göstermektedir.

Özellikle sosyoekonomik durumu daha iyi olan genç erişkinlerde HL sıklığı artmaktadır[77, 78].

2.4.2.Etiyoloji

HL etiyojisinden sosyoekonomik koşullar,genetik faktörler,EBV başta olmak üzere birçok viral enfeksiyon öyküsü,immüsupresyon,otoimmün hastalıklar sorumlu tutulmaktadır[79].

2.4.3.Histopatoloji ve Sınıflandırma

Son yıllarda yapılan çalışmalarda World Health Organisation (WHO) sınıflamalarında HL'nin iki alt gruptan oluştuğu kabul edilmektedir.Bu iki alt grubun morfolojileri,immüfenotipleri,klinik özellikleri ve davranışları,hücresele zemindeki içerikleri farklılık göstermektedir(Tablo 2)[76].

Tablo 2-WHO Hodgkin Lenfoma Sınıflaması

1-Klasik Hodgkin Lenfoma -Noduler Sklerozan HL (NS-HL) -Mikst Sellüler Tip HL (MS-HL) -Lenfosit Zengin Tip HL (LZ-HL) -Lenfosit Fakir Tip HL (LF-HL)
2-Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)

Hodgkin lenfomanın tanısı kemik iliği,akciğer,kemik gibi ektranodal organ veya lenf nodundan hazırlanan doku örneklerinde uygun sellüler yapı içerisinde Hodgkin hücreleri,Reed-Sternberg hücreleri veya her ikisinin saptanmasıyla konulmaktadır.HL tanısı için ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterli değildir[3].

2.4.4. Klasik Hodgkin Lenfomanın Genel Özellikleri

HL olgularının yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır.Bimodal bir yaş dağılım eğrisi göstermekte olup,ilk tepe eğrisi yaklaşık 20'li yaşlarda,ikinci tepe eğrisi ise 65'li yaşlarda olmaktadır[80].Klasik HL sıklıkla servikal bölge lenf nodlarını (yaklaşık %75'i) tutarken,bunu mediastinal,aksiller ve paraaortik lenf nodları izler[76].Lenfosit fakir ve Mikst sellüler tip HL'li hastalarda lenf nodları olasılıkla mobil olma eğilimindedir.Noduler sklerozan tip HL'de ise lenf nodları komşu dokulara yapışık olabilir[81].Hastalar genellikle lokalize,ağrısız periferal lenfadenopati ile başvururlar.Ateş,gece terlemesi ve belirgin kilo kaybını içeren B semptomları hastaların yaklaşık %40'ında mevcuttur[76, 82].

Klasik HL hastalarının yaklaşık %98'i germinal merkez veya post germinal merkezde yer alan periferal B hücrelerinden köken almaktadır.Hastaların %2'sinde ise malign hücrelerin T lenfositlerden köken aldığı düşünülmektedir[83, 84].

2.4.5.Klasik Hodgkin Lenfomanın Histopatolojik Alt Tipleri

2.4.5.1.Noduler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

Noduler sklerozan HL,Klasik HL'nin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır.Ortlama 30'lu yaşlarda ve kadınlarda daha sık görülmektedir[76].Laküner hücreler Noduler sklerozan HL için son derece tipiktir[82].Hastaların yaklaşık %80'inde mediastinal tutulum izlenmekle birlikte,kitlese hastalık %54,dalak ve/veya akciğer tutulumu %10 ve kemik iliği tutulumu ise %3'tür.Birçok hastada evre II hastalık mevcuttur,hastaların yaklaşık %40'ında ise B semptomları gözlenmektedir[76].

2.4.5.2.Mikst Sellüler Tip Hodgkin Lenfoma

Mikst sellüler tip HL,Klasik HL'nin yaklaşık %20-25'ini oluşturur.Ortalama yaş 37 iken erkeklerde(%70) daha sık gözlenmektedir.Tanı esnasında sıklıkla hastalık evresi III veya IV olmakla birlikte B semptomları çoğunlukla mevcuttur.Mediastinal lenf nodu tutulumu nadirken,periferal lenf nodlarının tutulumu sık görülür[76].

2.4.5.3.Lenfositten Zengin Tip Hodgkin Lenfoma

Lenfositten zengin tip HL,Klasik HL'nin yaklaşık %5'ini oluşturur.Noduler lenfosit predominant HL (NLPHL) ile benzer sıklıkla görülür.Ortalama yaş NLPHL ve diğer Klasik HL alt tiplerine göre yüksek olup hastaların yaklaşık %70'i erkektir.Periferal lenf nodlarının tutulumu tipik olup mediastinal (%15) ve kitlese hastalık seyrek.Birçok hasta tanı anında evre I ve II hastalık olarak saptanmaktadır[76].

2.4.5.4.Lenfositten Fakir Tip Hodgkin Lenfoma

Lenfositten fakir tip HL,Klasik HL'nin %5'inden azını oluşturur.Ortalama yaş 37'dir.Çoğunlukla abdominal organlar,retroperitoneal lenf nodları ve kemik iliği tutulur.Hastaların %70'i ileri hastalıkta tanı alır ve hastaların yaklaşık %80'inde B semptomları görülür[76].

2.4.6.Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Genel Özellikleri

Hodgkin lenfomalı olguların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır[85].Erkeklerde(%75) daha sık görülür[86].Yaş dağılımında çocukluk ve erişkin olmak üzere iki pik izlenir.Erişkinde ortanca yaş 30-40 olarak gözlenmiştir[87].Hastalık tanı anında yaygın olmaktan çok,sıklıkla lokalize hastalık olarak ortaya çıkar.Hastaların yaklaşık %70'inin tanı anında hastalık evresi I

veya II'dir.B semptomları %11 kadarında izlenebilir[88].Neoplastik hücreler lenfosit ve histiyosit (L&H) hücreleri (popcorn hücreler) olarak adlandırılmaktadır.Özellikle epiteloid histiyositlerin varlığı NPLHL için karakteristik bir özelliktir[89].

NPLHL,Klasik HL'den tutulum bölgeleri,hastalık seyri,prognozu açısından farklılıklar gösterir.Hastalık seyri çok yavaş olup,oldukça iyi bir prognoza sahiptir.Hastaliksız dönem uzundur.Geç relaps yüksek oranda izlenmesine rağmen tedaviye yanıtı genellikle iyidir[89].NPLHL hastalarındaki neoplastik hücrelerin Klasik HL'deki neoplastik hücrelerden farklı immünofenotipik özellikleri bulunmaktadır[89, 90].

2.4.7. Hodgkin Lenfomada Tanı

2.4.7.1.Semptom ve Bulgular

Hodgkin lenfoma,genellikle tipik olarak servikal,aksiller veya mediastinal alanlarda bulunan lenfadenopatiler ile ortaya çıkar.Diyafragma altında nodal hastalık görülmesi %10 civarındadır.Periferik olarak lokalize olan lenf nodları nadiren büyük boyutlara ulaşmasına rağmen,çok büyük mediastinal kitleler veya daha az sıklıkla retroperitoneal kitleler sadece hafif semptomlarla gelişebilir.Tutulan lenf nodlarında ağrı ve hassasiyet bulunmaması en önemli özelliğidir.

Hodgkin lenfomalı hastaların yaklaşık %25'i konstitüsyonel semptomlara sahiptir.Klasik B semptomları,anamlı kilo kaybı(bazale göre>%10),gece terlemesi veya persistan ateş yüksekliğidir.B semptomlarının varlığı kötü prognostik faktör olarak bilinmektedir.Bazı hastalar büyüyen kitle lezyonunun neden olduğu semptomlara sahiptir;örneğin mediastinal kitlenin trakeobronşial basısı sonucunda stridor ve öksürük olması veya metastatik tutulumla bağlı kemik ağrıları olması gibi.Hodgkin lenfoma ile beraber paraneoplastik veya endokrin sendromlar bildirilmiştir ama oldukça nadirdir[3].Ürtiker,iktiyozis,eritema multiforme,eritema nodosum gibi cilt bulguları hastalığa eşlik edebilir.

2.4.7.2.Tanı

Değerlendirmeye öncelikle anamnez ile başlanmalı ve sistemik fizik muayene yapılmalıdır.Bunun yanında tam kan sayımı,eritrosit sedimentasyon hızı,karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi,protein elektroforezi,serum β 2 mikroglobulin düzeyi bakılmalıdır.Evrelendirme ve hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla mümkünse kontrastlı boyun,toraks ve abdomen BT çekilmelidir.İntravenöz kontrast kullanımının

kontrendike olduğu durumlarda manyetik rezonans görüntüleme(MRG) iyi bir seçenek olabilir.Kemik iliği biyopsisi kemik iliği tutulum şüphesi durumunda yapılmalıdır[91].Pozitron Emisyon Tomografisi(PET),hem evrelemede hem de tedavi sonrası rezidüel kitlenin değerlendirilmesinde,bilgisayarlı tomografi ve galyum sintigrafisinden daha spesifik ve daha sensitiftir.Günümüzde PET'in en büyük faydası planlanan tedavi sonrasında rezidüel kitlenin değerlendirilmesidir.Hodgkin lenfomanın tanısı kemik iliği,akciğer,kemik gibi ekstranodal organ veya lenf nodundan hazırlanan doku örneklerinde uygun sellüler yapı içinde Hodgkin hücreleri,Reed-sternberg hücreleri veya her ikisinin de saptanması ile konmaktadır.İnce iğne aspirasyon biyopsisi,HL'nin tanısının konması için yeterli değildir.Açık biyopsi ve standart histokimyasal boyama histolojik alt tipleri saptamak ve tanıyı kesinleştirmek için gereklidir.İmmünohistokimyasal belirleyicilerden CD30,CD15,CD45RO,CD20,CD3 kullanılmalıdır[92, 93].

2.4.7.3.Evreleme

Hastalığın evrelemesinde Modifiye(Costwold) Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 3)[82, 94].

Tablo 3-Hodgkin Lenfomada Modifiye Ann-Arbor Evrelemesi

Evre I	Tek lenf nodu alanı(I) veya bir ekstralenfatik alan(IE)
Evre II	Diafragmanın tek bir tarafında ,2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi(II),veya lokalize ekstralenfatik organ veya alan tutulumu ile beraber diafragmanın tek bir tarafında,2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi(IIIE)
Evre III	Diafragmanın her iki tarafında lenf nodu alanları(III),fokal ekstralenfatik yayılım eşlik edebilir(IIIE)
Evre IV	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organveya alanın diffüz tutulumu
A; B semptomları yok B; Aşağıdakilerden en az birinin varlığı -Evreleme öncesi son 6 ay içerisinde bazale göre %10'dan fazla açıklanamayan kilo kaybı -Tekrarlayan >38°C açıklanamayan ateş -Tekrarlayan gece terlemesi	

2.4.7.4.Prognostik Faktörler

İleri evre hastalıkta (Evre III ve IV) risk değerlendirmesine gerek yoktur.Erken evre hastalıkta ise (Evre I ve II) çeşitli çalışma gruplarınca önerilen ve kullanılan farklı risk puanlama sistemleri kullanılmaktadır.Bu risk puanlama sistemleri aşağıda Tablo-4'te özetlenmiştir[95-97].

Tablo-4 Erken Evre Hodgkin Lenfomada Risk Değerlendirmesi

Risk Faktörü	NCCN	GHSB	EORTC
Yaş			≥50
ESH ve B semptomları	Asemptomatik ≥50	Asemptomatik >50 Semptomatik >30	Asemptomatik >50 Semptomatik >30
Mediastinal kitle(MTO)	>0.33	>0.33	0.35
Lenf düğümü alan sayısı	>3	>2	>3
Ekstranodal hastalık	>1	Herhangi bir	

NCCN:National Comprehensive Cancer Network;GHSB:German Hodgkin Study Group;EORTC:European Organisation for Research and Treatment for Cancer;MTO:Medaisten-Toraks oranı

Yukarıda özetlenen risk faktörlerinden hiçbirisini taşımayan hastalar “erken evre iyi prognostik grup” olarak belirlenirken,risk faktörü taşıyan hastalar ise “erken evre kötü prognostik grup” olarak kabul edilir[95].

‘The International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin’s Disease’ 23 farklı merkezden 5141 ileri evre Hodgkin lenfoma hastasını inceleyerek bu hastalarda prognostik faktörleri ve birinci basamak tedavi sonuçlarını değerlendirmiştir.Bu çalışma sonucunda prognostik olarak anlamlı bulunan veriler Tablo-5’te özetlenmiştir[98].

Tablo-5 İleri Evre Hodgkin Lenfoma Hastalarında Olumsuz Prognostik Faktörler

Yaş ≥45
Erkek cinsiyet
Evre IV hastalık
Lökosit ≥15000/mm ³
Hemoglobin <10.5 gr/dl
Lenfosit sayısı <600/mm ³ veya lökosit sayısının %8’inden az olması
Serum albumin düzeyi <4 gr/dl

2.4.7.5.Tedavi

2.4.7.5.1. Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi

Günümüzde HL hastaları başarılı bir şekilde tedavi edilebilmekte ve hastaların yaklaşık %80'inde uzun süreli bir sağkalım hatta kür sağlanabilmektedir.Hastalığın evresi ve prognostik faktör değerlendirilerek tedavi şeması belirlenmektedir.Evreleere göre tedavi planı Tablo-6'da özetlenmiştir[99].

Tablo-6 Hodgkin Lenfoma Hastalarında Genel Tedavi Planı

Evre	Bulky Hastalık	Tedavi
IA,2A	Yok	2-3 kür ABVD ve tutulu alana RT veya 4 kür ABVD
B semptomu olan herhangi bir evre veya evre 3-4	Yok	6-8 kür ABVD
Herhangi bir evre	Var	4-8 kür ABVD ve tutulu alana RT

ABVD:adriamisin(doksorubicin),bleomisin,vinblastin,dakarbazin;RT:radyoterapi

2.4.7.5.1.1. Erken Evre İyi Prognostik Grup Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi

Kısa süreli kombine kemoterapi (2-4 siklus ABVD) ardından tutulu alana radyoterapi (30 Gy) önerilmektedir.Radyoterapinin mümkün olmadığı hastalara 6 kür ABVD de uygulanabilir[99].

2.4.7.5.1.2. Erken Evre Kötü Prognostik Grup Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi

Bu gruptaki hastalara 4-6 kür ABVD ve ardından tutulu alana radyoterapi (30 Gy) önerilmektedir[100].

2.4.7.5.1.3. İleri Evre Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi

Bu gruptaki hastalar genellikle tek başına kombine kemoterapi ile tedavi edilir.Radyoterapi kitlesel hastalığı olan veya kemoterapi sonrası artık hastalığı bulunan hastalara uygulanabilir.Kombine kemoterapi olarak 6-8 kür ABVD veya 4 kür doz arttırılmış BEACOPP uygulanabilir[101, 102].

2.4.7.5.1.4. Dirençli ve Nüks Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi

Hodgkin lenfomalı hastaların %5-10'u başlangıç tedavisine yanıt vermeyip dirençli hastalık olarak kabul edilmektedir. Başlangıç tedavisi sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda, izlemde hastalığın yeniden ortaya çıkması nüks olarak adlandırılır ve bu durum %10-30 oranında görülür. Nüks hastalık çoğunlukla 1 ila 5 yıl arasında görülmektedir[103, 104]. Başlangıç tedavisi olarak kemoterapi alan hastalarda relaps görülmesi durumunda kullanılacak tedaviler kurtarıcı kemoterapi (platin veya gemitabin bazlı rejimler), kurtarıcı radyoterapi ve yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHN veya AHKHN olarak sıralanabilir. Tedavi sonrasında nüks olan hastalar; tedavi ile hiç remisyona girmeyen hasta grubu, tedavi sonrası 12 ay içerisinde nüks olan hasta grubu ve tedavi sonrası 12 aydan daha geç dönemde nüks olan hasta grubu olarak sınıflandırılabilir. 12 aydan daha geç nüks olan hastalara başlangıç tedavisi tekrar verilebilir. Tedavi ile hiç remisyona girmeyen hasta grubunun prognozu diğerlerine göre nispeten daha kötüdür[105]. Diğer iki gruptaki hastalara daha agresif tedavi rejimleri planlanmalıdır. Günümüzde birçok merkezde nüks hastaların tedavisinde yüksek doz kemoterapi ve ardından HKHN uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda konvansiyonel kemoterapi rejimlerine kıyasla yüksek doz kemoterapi sonrası OHKHN uygulamasının üstün olduğu saptanmıştır. Üç yıllık progresyonsuz sağkalım kemoterapi grubunda %10 iken, OHKHN grubunda %53 saptanmıştır[106, 107]. Nüks olan olgularda yüksek doz kemoterapi uygulaması ile 5 yıllık genel sağkalım oranı (GSO) Konvansiyonel kemoterapi rejimlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. GHSG çalışmalarında sadece yüksek doz kemoterapi verilen hastalarda 5 yıllık GSO %33 iken, yüksek doz kemoterapi ile birlikte OHKHN uygulandığında %48'e çıkmaktadır[108].

2.4.7.5.2 Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomada Tedavi

Erken evre iyi prognostik grup NLPHL hastalarında standart tedavinin yan etkilerinden kaçınmak için genişletilmiş veya tutulu alan radyoterapisi, kombine kemoterapi protokolleri ve son dönemde monoklonal antikor tedavileri uygulanmaktadır[109-112]. Günümüzde EORTC ve GHSG, evre I-IIA NLPHL hastalarının tutulu alan radyoterapisi (30 Gy) ile tedavi edilmesini önermektedir[113]. Erken evre kötü prognostik grup ve ileri evre NLPHL hastalarında önerilen tedavi klasik Hodgkin lenfoma tedavisi ile aynıdır[113].

2.4.7.6. Hodgkin Lenfoma Hastalarında İzlem

Planlanan tedavilerin bitiminde yanıt değerlendirilmesi yapılmalıdır. Uzun süreli kemoterapi uygulanan hastalarda 4. kür sonrası ara yanıt değerlendirmesi yapılması

önerilmektedir.Yanıt değerlendirmesi fizik inceleme,laboratuar analizleri ve bilgisayarlı tomografi ile yapılmaktadır.Başlangıçta PET kullanılarak evrelendirilen hastalarda yanıt değerlendirilmesi tekrar PET kullanılabilir.Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir,sonraki 3 yıl 6 ayda bir,daha sonra ise yıllık izlem yapılmaktadır.Uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonlar açısından fizik inceleme,laboratuar tetkikleri düzenli yapılmalıdır.İzlemede ikincil malignite riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

2.5. NON-HODGKİN LENFOMA

Non-Hodgkin lenfoma bağışıklık sisteminin lenf düğümleri,kemik iliği,dalak,karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi bölgelerindeki B,T ve doğal öldürücü(NK) hücrelerden köken alan klonal lenfoid sistem tümörleridir[114].

2.5.1. Epidemiyoloji

Tüm kanser türleri birlikte değerlendirildiğinde dünyada beşinci sıklıktadır[115].NHL insidansı;yaş,coğrafi faktörler,enfeksiyöz etkenlere maruziyet,ırksal faktörler ile değişmektedir[116].NHL insidansı gelişmiş ülkeler ve Batı toplumlarında Asya ve Afrika'ya oranla daha fazladır[117].NHL insidansı yaş ile birlikte artmaktadır.65 yaş altında yüzbinde 9,6 iken,65 yaş üzerinde ise yüzbinde 87,2 olarak bildirilmiştir[116].Amerika'daki yeni gelişen kanser vakalarının %4'ünü ve kanser nedenli ölümlerin de yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır[3].

Kadınlarda tüm kanser türlerinin %4'ünü,erkeklerde ise %5'ini oluşturmaktadır[118].NHL erkeklerde kadınlardan daha sık olarak izlenmektedir.Kadınlarda daha sık olan tek NHL ise tiroid lenfomasıdır[119].NHL alt tiplerine bakıldığında ise tüm dünyada en sık alt tip diffüz büyük B hücreli NHL'dir[116].Ekstra nodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir ve en sık olarak gastrointestinal sistemde izlenmektedir[120].

2.5.2.Etiyoloji

Kazanılmış genetik bozukluklar ve çevresel ajanlar etiyojide en önemli olduğu düşünülen etkenlerdir.Romatoid artrit,Sistemik lupus eritematozus,Sjögren sendromu gibi otomimmün hastalıklarda,organ nakli yapılan hastalarda,çölyak hastalarında,herediter immün yetmezliklerde,Helicobacter pylori ve EBV enfeksiyonlarında NHL görülme sıklığı artmıştır[3].

2.5.3.Sınıflandırma ve Histopatoloji

Yaklaşık 100 yıl önce Reed-Sternberg hücresinin tanımlanması,Hodgkin lenfomanın farklı bir antite olarak ayırt edilmesini mümkün kılmıştır.Böylece diğer lenfomalar “Non-Hodgkin lenfomalar” başlığı altında sınıflandırılmıştır.1990’lı yıllarda morfolojik,immünolojik,genetik ve klinik bilgileri içeren bir sınıflama sistemi ,klinisyenler tarafından belirlenebilen hastalıkları gösteren farklı klinikopatolojik alt grupları tanımlamak için geliştirilmiştir (Revize edilmiş Avrupa-Amerikan Lenfoma Sınıflaması veya REAL).Bu sistemi takiben 2001 ve 2008 yıllarında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması olarak değiştirilerek kabul edilmiştir.WHO sınıflaması Tablo-8’da özetlenmiştir[3].

WHO sınıflaması,lenfomaları B hücre veya T/NK hücre kökenine dayanarak ve primitif prekürsör hücreler veya daha matür periferik hücrelerden kaynaklanıp kaynaklanmadığına göre ayırmaktadır.Spesifik klinik ve patolojik antiteler her grup içinde ayrı ayrı tanımlanmıştır.Amerika ve Avrupa’da NHL’lerin %85-90’ı B hücre kökenlidir.

En sık görülen tip,diffüz büyük B hücreli lenfomadır ve dünya çapında tüm NHL’lerin %31’ini oluşturmaktadır.Bu hastalar genellikle hızlı büyüyen kitle ve B semptomlarıyla başvurur.Ikinci en sık görülen tip,foliküler lenfomadır ve vakaların %22’sini oluşturmaktadır.

Foliküler lenfoma,Kuzey Amerika ve Batı Avrupa’da nispeten daha sık,Asya’da ise daha azdır.Foliküler lenfomalar genellikle 50 yaşın üzerinde görülür ve tanı konulduğunda hastalık yaygın durumdadır.En sık nodal tutulum ile birlikte splenik ve kemik iliği tutulumu görülür.Yavaş seyirli olmaları nedeniyle ileri evreye rağmen medyan GSS 8-12 yıl arasındadır[121, 122].

Marjinal zone lenfomalar lenf nodlarını tuttuğunda monositoid B hücreli lenfoma olarak adlandırılır

İken, ektranodal (GİS,akciğer,tiroid,meme,cilt) bölgeleri tuttuğunda Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması olarak adlandırılmaktadır.Ektranodal tutulum (özellikle mide) hastaların çoğunda bulunmaktadır[121, 122].

Mantle hücreli lenfoma,lenf nodlarında,kemik iliğinde,dalakta,kanda ve bazen gastrointestinal sistemde görülür.Çoğunlukla yaşlılarda görülürken,tanı anında ileri evrededir ve asemptomatiktir.Diğer lenfomalara kıyasla GSS daha kısadır.

Lenfoblastik lenfoma,genellikle genç yaşlarda görülen,geniş mediastinal kitle ile birlikte olan kemik iliği ve santral sinir sistemine yayılma eğiliminde olan agresif davranışlı bir NHL alt tipidir[121, 122].

Burkitt's lenfoma/lösemi çoğunlukla genç yaşlarda görülür. Pediatrik çağ NHL'lerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bulky abdominal hastalık ve yüksek LDH düzeyleri kötü prognostik göstergelerdir[121].

Anaplastik büyük hücreli lenfomalar çoğunlukta T hücre kökenlidir ve özellikle deri olmak üzere ektranodal tutulumla birlikte[121].

Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma (nazal tip), özellikle nazal ve paranasal bölgesine ektranodal yayılım gösteren ekstensif nekroz ve anjioinvazyon ile karakterize agresif lenfomalardır. Yalnızca cildi tutan NK/T hücreli lenfomaların prognozu daha iyidir. Enteropati tipi intestinal T hücreli lenfoma ince barsakları tutar ve gluten sensitif enteropatisi ile birlikte[121, 122].

NHL'de prognozun değerlendirilebilmesi amacıyla Uluslararası Prognostik Sistem geliştirilmiş olup aşağıda Tablo-7'da özetlenmiştir.

Tablo-7 Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Kötü prognostik faktörler	Yaş >60 Serum LDH >1xnormal Performans durumu 2-4 (ECOG ölçütleri) Evre III-IV Ekstranodal tutulum >1 bölge
IPI	Her risk faktörü 1 puan olarak değerlendirilir
Düşük	0-1
Düşük-orta	2
Yüksek-orta	3
Yüksek	4-5

2.5.4. Non-Hodgkin Lenfomada Tanı

2.5.4.1. Semptom ve Bulgular

Non-Hodgkin lenfomanın en sık başvuru şekli lenfadenopatilerdir. Vakaların çoğunda hastalar servikal, aksiller veya inguinal lenf nodlarını fark ederek başvururlar. Genel olarak lenfomadaki lenf nodları, sert, ağrısız ve bölgesel enfeksiyonla ilişkisizdir. Hastaların yaklaşık %10'unda da lenf bezleri ağrılı olabilir. Diğer bir grup hastada ise mediasten, retroperitoneal alanlarda oluşan lenfadenopatiler buldukları lokalizasyona göre hastanın doktora başvurmasına sebep olan çeşitli semptomlara neden olurlar. Bunlar göğüs ağrısı, öksürük, vena cava superior sendromu, karın ağrısı, sırt ağrısı, spinal kord basısı ve üreteral basıya bağlı renal yetmezlik semptomları gibi semptomlardır. B semptomları görülebilir.

Non-Hodgkin lenfomalar esas olarak vücutta herhangi bir organı tutabilirler ve bu organın çalışmasını bozarak tanı konmasına yol açan semptomlara neden olurlar.Örneğin;primer beyin lenfomasında nörolojik semptomlar,gastrik MALT lenfomada veya diffüz büyük B hücreli lenfomada epigastrik ağrı ve kusma,akciğerdeki MALT lenfomada nefes darlığı,ince barsak lenfomasında barsak obstrüksiyonu,diffüz büyük B hücreli lenfomada testiste kitle ve kutanöz lenfomalarda cilt lezyonları olması gibi.Bunların yanı sıra lenfomaların çoğu kemik iliğini tutmakta ve sıklıkla yaygın miyelofitize ve kemik iliği yetmezliğine neden olabilmektedir.Kemik iliği yetmezliğine bağlı olarak hastalarda enfeksiyon,kanamalar ve anemi görülmektedir[3].

Tablo-9 NHL'nin WHO 2008 Sınıflaması

<i>B-Hücreli Lenfomalar</i>
Prekürsör B-Hücreli Lenfomalar
Prekürsör B lenfoblastik lenfoma/lösemi
Matür B-Hücreli Lenfomalar
Kronik lenfositik lösemi/lenfoma
Lenfoplazmositik lenfoma
Splenik marjinal zone lenfoma
MALT ektranodal marjinal zone B hücreli lenfoması
Nodal marjinal B-hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Mediastinal (timik) büyük B hücresi lenfoması
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Primer effüzyon lenfoması
Burkitt lenfoma/lösemi
<i>T/NK-Hücreli Lenfomalar</i>
Prekürsör T-Hücreli Lenfomalar
Prekürsör T-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
Blastik NK-hücreli lenfoma
Matür T/NK-Hücreli Lenfomalar
Erişkin T-hücreli lösemi/lenfoma
Ektranodal NK/T-hücreli lenfoma/nazal tip
Enteropatik tip T-hücreli lenfoma
Hepatosplenik T-hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T-hücreli lenfoma
Mikozis fungoides
Sezary sendromu
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Periferik T-hücreli lenfoma(spesifiye edilemeyen)
Anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma
Anaplastik büyük hücreli lenfoma

2.5.4.2.Tanı

Öncelikle ayrıntılı anamnez ve fizik inceleme ile hasta değerlendirilmelidir.Daha sonra tam kan sayımı,ayrıntılı biyokimya,serum LDH düzeyi,β2 mikroglobulin düzeyi bakılmalıdır.Kemik iliği tutulumunu değerlendirebilmek amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.Hastalık yayılımını değerlendirebilmek amacıyla kontrastlı toraks,abdomen BT ile görüntüleme yapılmalıdır.Tedavi öncesi PET çekilmesi,tedaviye yanıtın izlenebilmesi ve rezidüel kitlenin değerlendirilebilmesi için yapılabilir[123].

2.5.4.3.Evreleme

Non-Hodgkin lenfoma evrelemede Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır.Evreleme sistemi Tablo-9'de özetlenmiştir.

Tablo-9 NHL'de Ann-Arbor Evrelemesi

Evre I	Tek lenf nodu alanı(I) veya bir ekstralenfatik alan(IE)
Evre II	Diafragmanın tek bir tarafında ,2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi(II),veya lokalize ekstralenfatik organ veya alan tutulumu ile beraber diafragmanın tek bir tarafında,2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi(IIIE)
Evre III	Diafragmanın her iki tarafında lenf nodu alanları(III),fokal ekstralenfatik yayılım eşlik edebilir(IIIE)
Evre IV	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organveya alanın diffüz tutulumu
A; B semptomları yok B; Aşağıdakilerden en az birinin varlığı -Evreleme öncesi son 6 ay içerisinde bazale göre %10'dan fazla açıklanamayan kilo kaybı -Tekrarlayan >38°C açıklanamayan ateş -Tekrarlayan gece terlemesi	

2.5.4.4.Tedavi

Lenfomalar sessiz veya agresif seyir gösterebilirler.Bu neoplazmların birçoğunun davranışı farklıdır ve bu davranış şekillerinin her biri sıklıkla hastalık tutulum alanlarından,tümörün bulky olup olmamasından ve hastanın performansından etkilenir.Bazı lenfomalar en azından başlangıçta izlem ile takip edilebilirken,spinal kord basısı gibi bazı durumlarda acil tedavi gereklidir.

Lokalize MALT lenfoması olan hastalar için cerrahi eksizyon bazen küratiftir. Bazen de kolon ve ince barsak lenfomaları için, kemoterapinin verilmesiyle oluşabilecek komplikasyonlardan kaçınmak için cerrahi yapılabilir. Splenektomi, sitopenileri düzeltebilir ve bazen semptomatik splenomegalinin palyatif tedavisinde kullanılabilir. Aslında cerrahi NHL tedavisinde çok az role sahiptir.

Radyoterapi lokalize hastalığın tedavisinde tek başına veya kemoterapi ile kombine kullanılır. Ayrıca bulky hastalığın tedavisinde, kemoterapi sonrası konsolidasyon amaçlı ve nüks olan alanların semptomatik tedavisinde palyatif amaçlı da kullanılmaktadır.

Foliküler histolojik yapıları lenfomaların da içinde bulunduğu düşük dereceli NHL'ler (evre I ve II değilse) kür elde edilemeyen lenfoproliferatif hastalıklar grubundandır ve sıklıkla evre III ve IV hastalık ile başvururlar. Düşük dereceli lenfomalarda tam remisyona sağlanması makul bir hedef değildir. Çünkü bu grup hastalarda standart tedavi rejimleriyle kür sağlanamamaktadır. Bulky hastalığı olmayan asemptomatik hastalarda en uygun başlangıç tedavisi gözlemdir. Semptomu, bulky hastalığı veya ilerlemiş hastalığı olanlarda tam remisyona sağlanması için tedavi seçenekleri arasında R-CHOP (rituximab, siklofosfamid, hidroksidaunomisin, vinkristin, prednizon), CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizon), eş zamanlı veya idame tedavi olarak rituximab, her gün oral klorambusil yer almaktadır. Anti-CD 20 antikoru olan rituximab başlangıç tedavisinde veya nükseden hastaların tedavisinde yerini almıştır. İyodine I-131 ile konjuge edilmiş anti-CD 20 antikoru olan tositumomab ve Yitrium-90 ile konjuge edilmiş anti-CD 20 antikoru olan ibritumomab birden çok nüks eden ve kemoterapiye refrakter olan ileri Foliküler lenfomalı hastalarda yüksek remisyona oranları görülmüştür [124].

Gastrik MALT lenfomaları H. pylori enfeksiyonu ile ilişkilidir. Hastaların %70'i amoksisilin, metronidazol ve omeprolden oluşan H. pylori eradikasyon tedavisinden fayda görmektedir. Ek tedavi yaklaşımı olarak radyoterapi ve oral klorambusil kullanılabilir [124].

Düşük dereceli lenfomaların aksine orta ve yüksek dereceli lenfomalar kür sağlanabilir olmasına rağmen eğer hasta remisyona girmezse survi kısadır. Orta derecede lenfomaların günümüzdeki standart tedavisi R-CHOP tedavi rejimidir. OHKHN nüks eden orta ve yüksek dereceli NHL hastaları için standart bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir [124]. Konvansiyonel kemoterapi ile OHKHN'nin karşılaştırıldığı PARMA çalışmasında; 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PSO) ve genel sağkalım oranı (GSO) kemoterapi grubunda sırasıyla %12 ve %32 iken, OHKHN grubunda ise sırasıyla %46 ve %53 saptanmıştır [124].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2003 ile Aralık 2011 tarihleri arasında DEÜTF Hematoloji Bilimdalı'nda Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma tanıları ile takip edilen ve OHKHN uygulanan toplam 53 hasta çalışmaya dahil edildi.Araştırma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan gereken izin alındıktan sonra hastaların verileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş,tanı anında evre,hastalık alt tipleri,aldıkları kemoterapi sayıları,rituximab alan hastalarda rituximab sayıları ve OHKHN'den ne kadar önce rituximab aldıkları,aldıkları radyoterapi(RT),OHKN öncesindeki hastalık durumları,OHKHN sonrasında 15.gün-100.gün ve 1.yıl mutlak lenfosit sayıları kaydedildi.

Değerlendirmeye alınan hastaların verileri DEÜTF hasta dosyalarından,hastane bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi.Dosya bilgilerinin tamamına ulaşılamayan hastalar,OHKHN sonrası 15.günden önce excitus nedeniyle kaybedilen hastalar çalışmadan çıkarıldı.Sonuçların değerlendirilmesi için HL ve NHL olarak iki grup oluşturuldu.

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programına kaydedildi ve bu programda analiz edildi.Parametrelerin tanımlayıcıları % ler,ortalamalar,ortanca,standart sapma,en büyük ve en düşük değerler olarak verildi.Hastaların yaşam analizleri Kaplan-Meier survival analiz yöntemiyle yapıldı.Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında OHKHN yapılan ilk gün başlangıç olarak kabul edildi.Mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesinde ve göreceli risk tayininde cox regresyon testi ile multivariate regresyon analizi kullanıldı.

4.BULGULAR

Ocak 2003 ile Aralık 2011 tarihleri arasında DEÜTF Hematoloji Bilim Dalı'nda Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma tanıları ile takip edilen ve OHKHN uygulanan toplam 53 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 26 hasta (%49,1) NHL iken 27 hasta (%50,9) ise HL idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-10'de özetlenmiştir.

Tablo-10 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta Özellikleri		Sayı (%) (n:53)
Cinsiyet	Erkek	39 (%73,58)
	Kadın	14 (%26,42)
Yaş (ortalama)	41,7 (\pm 14,98)	
Tanı		
NHL	Diffüz Büyük B hücreli NHL	13 (%24,53)
	Mantle Hücreli Lenfoma	5 (%9,43)
	Lenfoblastik Lenfoma	4 (%7,55)
	Periferik T hücreli Lenfoma	1 (%1,89)
	T cell Rich B cell	1 (%1,89)
	Marjinal Zone Lenfoma	1 (%1,89)
	Diğer	1 (%1,89)
HL	Noduler Sklerozan	17 (%32,08)
	Mikst Sellüler tip	7 (%13,21)
	Diğer	3 (%5,66)
Evre	1	5 (%9,61)
	2	10 (%19,23)
	3	14 (%26,93)
	4	23 (%44,22)

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 39 hasta (%73,58) erkek, 14 hasta (%26,42) kadın idi. Ortanca yaş değeri 39 (21-69) idi. NHL tanılı hastalara baktığımızda 13 hasta diffüz büyük B hücreli lenfoma (%24,53), 5 hasta mantle hücreli lenfoma (%9,43), 4 hasta lenfoblastik lenfoma (%7,55), 1 hasta periferik T hücreli lenfoma (%1,89), 1 hasta T cell rich B cell lenfoma (%1,89), 1 hasta diğer grup NHL (%1,89) idi. HL tanılı hastalara baktığımızda ise 17 hasta noduler sklerozan tip (%32,08), 7 hasta mikst sellüler tip (%13,21), 3 hasta da diğer grup HL (%5,66) idi. Tüm lenfoma hastalarına evrelerine göre baktığımızda 5 hasta evre 1 (%9,61), 10 hasta evre 2 (%19,23), 14 hasta evre 3 (%26,93), 23 hasta ise evre 4 (%44,22) idi.

7 hastanın (%13,21) 2 sıra, 37 hastanın (%69,81) 3 sıra, 9 hastanın ise (%16,98) 4 sıra kemoterapi aldığı saptandı.

53 hastanın 20'sinin (%37,74) rituximab aldığı,33'ünün ise (%62,26) rituximab almadığı saptandı.Bu 33 hastanın 27'si HL (%81,8) tanılıdır.

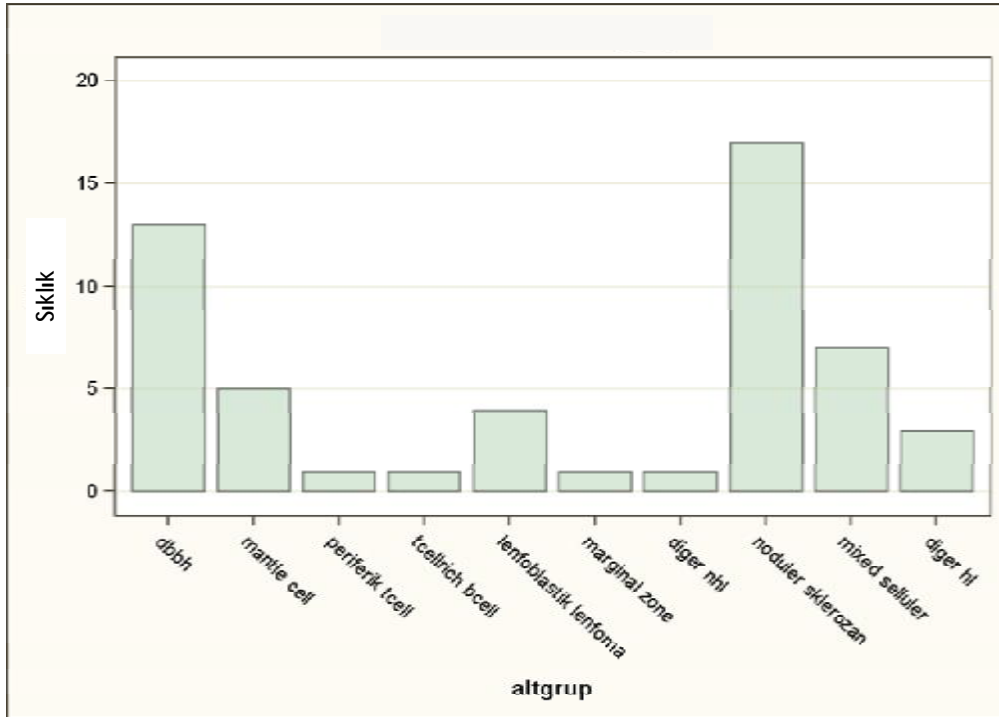
Hastalara infüze edilen mononükleer hücre miktarı ortanca değeri $5,1 \times 10^6/\text{kg}$ ($2,0 \times 10^6/\text{kg}$ - $23,3 \times 10^6/\text{kg}$) olarak saptandı.

Rituximab alan hastaların 2'sine 3 kür rituximab (%10),5'ine 4 kür rituximab (%25),1'ine 5 kür rituximab (%5),3'üne 6 kür rituximab (%15),6'sına 8 kür rituximab (%30),1'ine 10 kür rituximab (%5),2'sine de 12 kür (%10) rituximab verildiği saptandı.

OHKHN döneminde 4 hasta remisyonda (%7,55),4 hasta parsiyel remisyonda (%7,55),20 hasta progresyonda (%37,74),10 hasta stabil hastalık (%18,87),15 hasta da bilinmeyen (%28,30) olarak saptandı.

Hastaların 24'üne (%45,28) radyoterapi verildiği,29'una ise (%54,72) verilmediği saptandı.Verilen radyoterapi miktarının ortanca değeri 30,30 Gy (20-150 Gy) idi.Radyoterapi verilen bölgelerin dağılımı Tablo 11'te verildi.

Tablo-11 Radyoterapi bölgelerinin dağılımı



Nakil sonrasındaki izlemde 18 hastada (%33,96) progresyon gözlenirken,35 hastada (%66,04) progresyon gözlenmedi.Çalışmamızda progresyona kadar geçen süre ortanca 8 ay (1-90 ay) olarak saptandı.

28 hasta (%52,83) yaşıyor iken 25 hastada (%47,17) ise ölüm izlendi.Ölümlerin nedenlerine bakıldığında 13 hastada (%52) enfeksiyon neden iken 12 hastada (%48) ise hastalık progresyonunun olduğu saptandı.

Kök hücre mobilizasyonu zamanındaki lökosit (WBC) ortanca değeri 16100/mm³ (1600-84500/mm³),OHKHN 15.günde lökosit ortanca değeri 3400/mm³ (200-13000/mm³),OHKHN 100.günde lökosit ortanca değeri 5650/mm³ (500-12600/mm³),OHKHN 1.yılda ise lökosit ortanca değeri 6800/mm³ (3800-12700/mm³) olarak saptandı.

Kök hücre mobilizasyon zamanındaki lenfosit (Ly) ortanca değeri 865/mm³ (100-4600/mm³),OHKHN 15.gün lenfosit ortanca değeri 300/mm³ (1-5300/mm³),OHKHN 100.gün lenfosit ortanca değeri 1800/mm³ (300-7800/mm³),OHKHN 1.yılda ise lenfosit ortanca değeri 1950/mm³ (600-8700/mm³) olarak saptandı.

Kök hücre mobilizasyonu zamanındaki ortalama hemoglobin (Hgb) değeri 9,86±1,9 g/dl,OHKHN 15.gün ortalama Hgb değeri 8,26±1,42 g/dl,OHKHN 100.gün ortalama değeri Hgb 11,55±1,93 g/dl,OHKHN 1.yılda ortalama Hgb değeri ise 13,4±1,44 g/dl olarak saptandı.

Lökosit,lenfosit ve hemoglobin değerlerinin dağılımı Tablo-12-13-14 da aşağıda verildi.

Non-Hodgkin lenfoma tanılı 13 hastada (%50) progresyon gözlenir iken,Hodgkin lenfoma tanılı 5 hastada (%18,5) progresyon gözlendi.Non-Hodgkin lenfoma hastalarında progresyonsuz sağ kalım süresi (PSS) 29,3 ay,Hodgkin lenfoma hastalarında PSS 64,74 ay saptanırken (Şekil 1),çalışmamızdaki tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde toplam PSS ise 44,23 ay olarak saptandı (Şekil 2).

Çalışmadaki tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde rituximab tedavisi alan hastalarla almayanlar arasında progresyonsuz sağ kalım (PSS) üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,488).

Tablo-12 Mobilizasyon ve OHKHN dönemlerindeki lökosit değerleri

Lökosit	Ortanca/mm ³
Wbc-mobilizasyon	16100(1600-84500)
Wbc-15.gün	3400(200-13000)
Wbc-100.gün	5650(500-12600)
Wbc-1.yıl	6800(3800-12700)

Tablo-13 Mobilizasyon ve OHKHN dönemlerindeki lenfosit değerleri

Lenfosit	Ortanca/mm ³
Ly-mobilizasyon	865(100-4600)
Ly-15.gün	300(1-5300)
Ly-100.gün	1800(300-7800)
Ly-1.yıl	1950(600-8700)

Tablo-14 Mobilizasyon ve OHKHN dönemlerindeki hemoglobin değerleri

Hemoglobin(Hgb)	Ortalama±ss (g/dl)
Hgb-mobilizasyon	9,86±1,9
Hgb-15.gün	8,26±1,42
Hgb-100.gün	11,55±1,93
Hgb-1.yıl	13,4±1,44

Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda OHKHN-15.gün lenfosit sayısının >500 olması PSS üzerine istatistiksel anlamlı bir sonuç doğurmadı (p=0,210).Hodgkin lenfomalı hastalarda OHKHN-15.gün lenfosit sayısının >500 olması PSS üzerine istatistiksel olarak anlamlı sonuç doğurmadı (p=0,014).

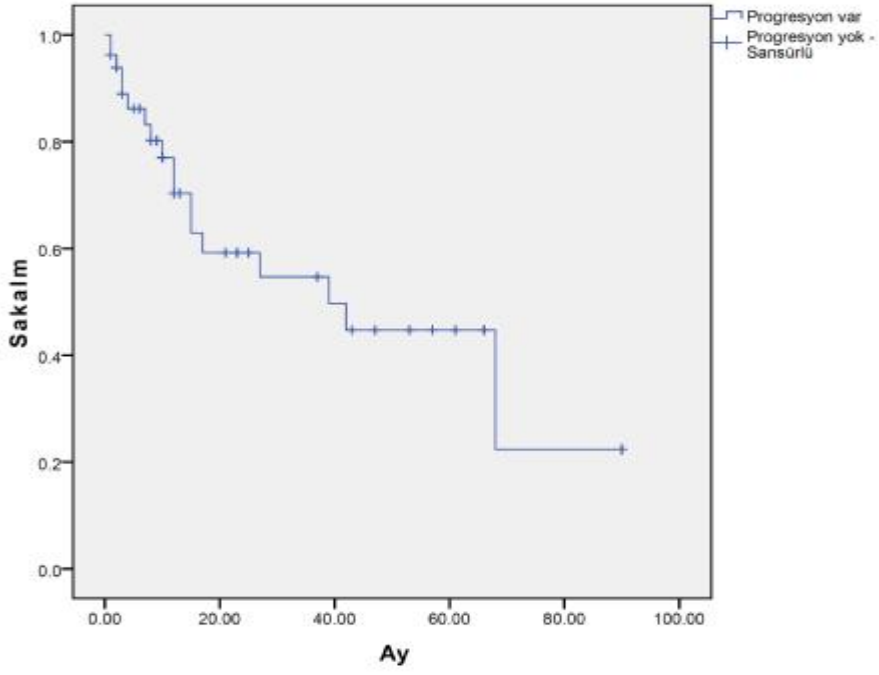
Rituximab verilen NHL hastalarında,rituximab almak PSS üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç doğurmadı (p=0,011).

Rituximab verilen 20 NHL tanılı hastanın 9'unda progresyon saptandı iken rituximab verilmeyen 6 hastanın ise 4'ünde progresyon saptandı.

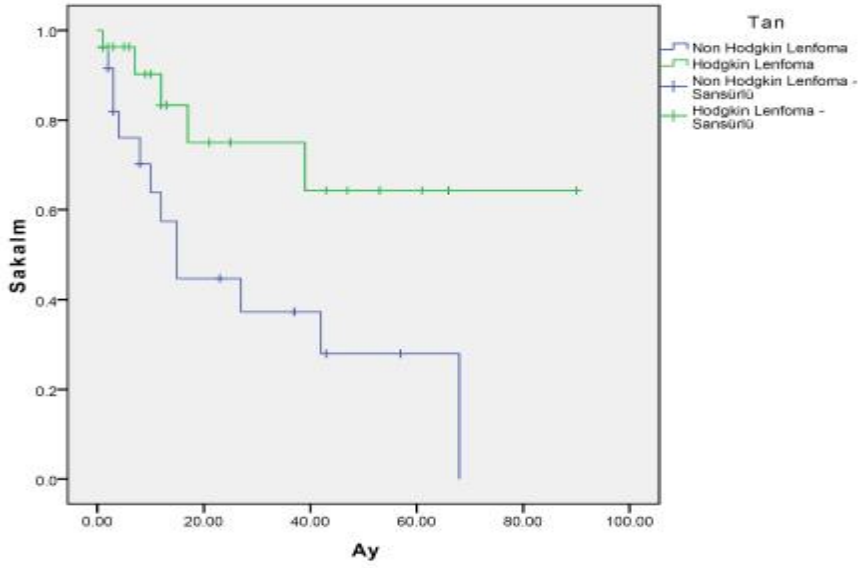
Rituximab alan NHL'li hastalarda PSS 35,49 ay iken,rituximab almayanlarda ise 4,52 ay olarak saptandı.

OHKHN-15.günde lenfosit sayısı <500 olan hasta sayısı 37 (%69,81) iken,lenfosit sayısı >500 olan hasta sayısı ise 16 (%30,19) idi.37 hastanın 11'inde progresyon gözlenirken,16 hastanın da 7'sinde progresyon gözlendi.

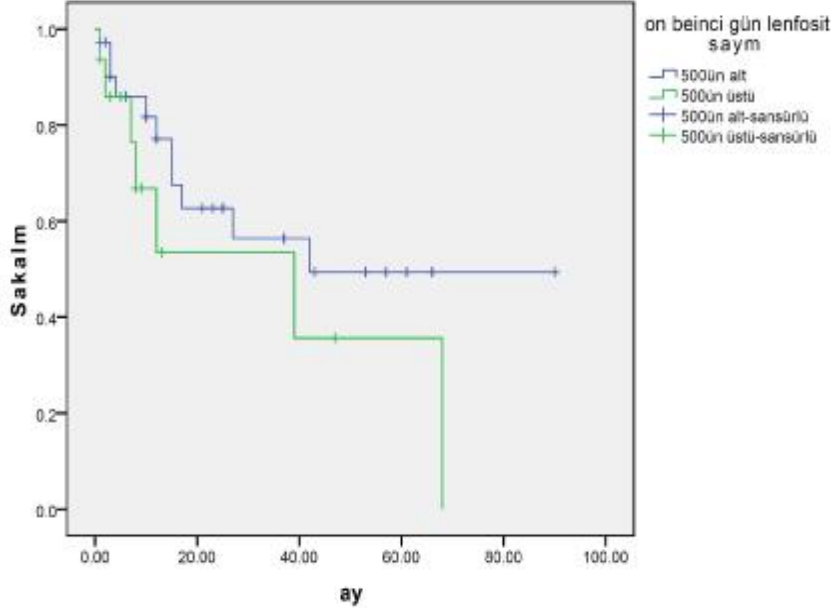
OHKHN-15.gün lenfosit sayısı >500 olan hastalarda PSS 34,44 ay iken,lenfosit sayısı <500 olan hastalarda ise 52,73 ay olarak saptandı (Şekil 3).Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde OHKHN-15.gün lenfosit sayısının PSS üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı saptandı(p=0,459).



Şekil 1-Lenfoma hastalarının PSS eğrisi



Şekil-2 NHL ve HL hastalarının PSS eğrileri



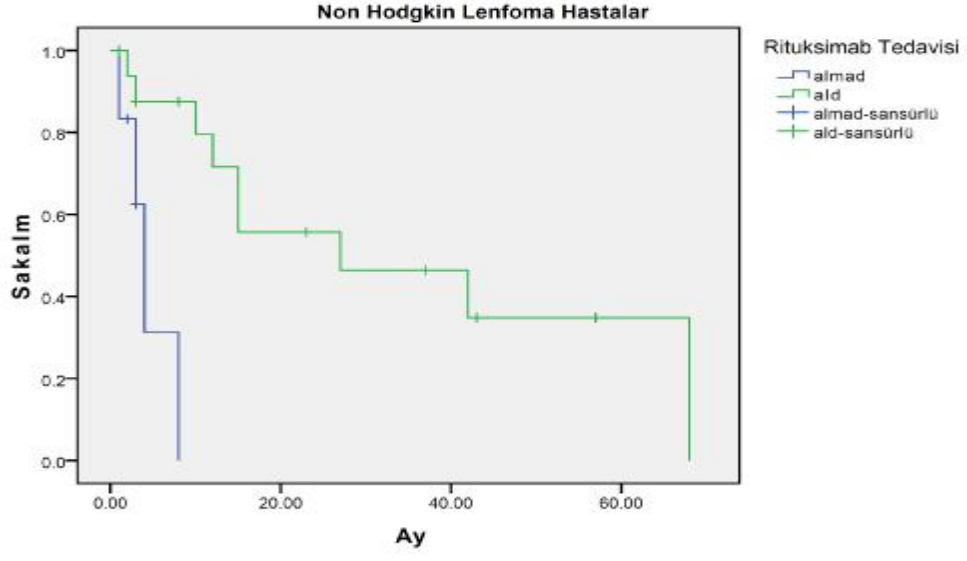
Şekil-3 Lenfosit sayısının 500'ün altı ve üstü ile ilişkili PSS eğrileri

Nakil dönemindeki hastalık durumu göz önüne alındığında rituximab alan hastaların 3'üne remisyonla,2'sine parsiyel remisyonla,9'una progresyonla,6'sına da stabil hastalık durumlarıyla OHKHN uygulandığı saptandı.Rituximab almayan hastaların ise 1'ine remisyonla,2'sine parsiyel remisyonla,1'ine de stabil hastalık durumuyla OHKHN uygulandığı saptandı.

Rituximab alan hastalarda OHKHN-15.gün lenfosit sayısı ortanca değeri $200/\text{mm}^3$ ($1-2600/\text{mm}^3$) iken,rituximab almayanlarda ise ortanca $300/\text{mm}^3$ ($100-900/\text{mm}^3$) olarak saptandı.

Rituximab alan hastalarda OHKHN-100.gün lenfosit sayısı ortanca $1950/\text{mm}^3$ ($350-7800/\text{mm}^3$) iken,rituximab almayanlarda ise ortanca değer $1700/\text{mm}^3$ ($900-1800/\text{mm}^3$) olarak saptandı.

Bu çalışmada en son verilen rituximab tarihi ile OHKHN'ye kadar geçen süre ortanca 5,5 ay (1-37) olarak saptandı.En son rituximab tarihi ile OHKHN'ye kadar geçen sürenin PSS üzerine istatistiksel anlamlı bir sonuç oluşturmadığı saptandı ($p=0,291$).En son rituximab tarihi ile OHKHN-15.gün lenfosit sayısı arasında istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı ($p=0.804$).



Şekil 4-NHL hastalarında rituximab ile PSS eğrisi

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

OHKHN, yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi sonrası kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanması için hastadan daha önce toplanan kendi kök hücrelerinin tekrar kendine verilmesi işlemidir.Geri verilen bu hücreler hastanın kemik iliği ve/veya periferik kandan elde edilmektedir[3]. HKHN hematolojik maligniteler dışında solid organ tümörleri,otoimmün hastalıklar,kronik inflamatuvar hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavi şemalarında yer almaktadır[5].HKHN birçok hastalığın tedavisinde kür şansı sağlamasına rağmen önemli oranda morbidite ve mortaliteyi de beraberinde getirmektedir[6].

Lenfoma hastalarına yapılmış olan OHKHN ile ilgili uzun dönem sonuçları ve bu sonuçları etkileyen faktörleri saptamaya çalışan birçok çalışma yapılmıştır[125-136].OHKHN ile tedavi edilen hastaların ortalama %40-60'ında 5 yıllık sağkalım beklenmekte olup relaps ve progresyon sıklıkla ilk 2 yıl içinde olmaktadır[135].Uzun süreli sağkalıma ve relapsa etki eden prognostik faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda relapsların büyük bir kısmının ilk 2 yıl içinde,tüm relapsların ise ilk 5 yıl içinde görüldüğü,5 yıllık dönemde remisyonunda olan hastaların 10.yılın sonunda aynı oranda remisyonunda oldukları gösterilmiştir[131, 132, 135].

PARMA çalışmasının gösterdiği üzere;yüksek doz kemoterapi ve ardından OHKHN tedavisi, tekrarlayan kemoterapiye duyarlı agresif NHL'de %40-60 tam remisyon oranlarıyla bu grup hastaların standart tedavisi olmuştur[134, 137-139].

Rituximabın lenfoma hastalarının tedavisinde yerini almasından sonra daha yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Rituximab döneminden önce yapılan faz 3 çalışmaların değerlendirilmesinde IPI skoruna göre yüksek riskli lenfoma hastalarında birinci sıra OHKHN uygulaması ile progresyonsuz sağkalımlarda düzelme olduğu saptanmıştır[140].Fakat konsolidasyon amacıyla yapılan OHKHN'den en fazla yarar görenler ise indüksiyon tedavisine iyi yanıt veren hastalar olmuştur. GELA çalışmasında daha önceden rituximab almamış olan hastalarda OHKHN sonrası rituximab idamesinin yeri araştırılmış, rituximab kolunda OHKHN sonrası tam yanıt elde edilen hasta grubunda 4. yılda progresyonsuz sağkalımda anlamlı avantaj gözlemlenmiştir[141]. Rituximabın transplantasyon öncesi rejimlerde kullanımının etkinliği devam etmekte olan bir çok çalışmada araştırılmaktadır. Elde edilmiş olan öncül sonuçlar avantajlı olduğunu düşündürmektedir[142].

Kurtarıcı rejimlerde rituximabın etkinliğini araştıran çok merkezli CORAL çalışmasında kurtarıcı rejim olarak verilen ICE ile DHAP arasında belirgin bir farklılık gözlenmez iken progresyonsuz sağkalımı etkileyen 3 faktörün; ilk sıra tedavide rituximabın kullanılıp kullanılmadığı, relaps süresi (1 yıldan önce veya sonra) ve IPI skoru olduğu ortaya konmuştur (0-1 ve 2-3). EBMT grubunun çalışmasında 2. tam remisyonda OHKHN uygulanan hastalarda yapılan çalışmada ilk remisyon süresinin önemi ortaya konmuştur. 470 hastadan %74'ü nakil öncesi rituximab kullanmamış iken %25'i kullanmıştır. Çalışmanın sonucunda transplantasyon öncesi kullanılan rituximabın progresyonsuz sağ kalım avantajı sağladığı doğrulanmıştır[142].

Ocak 2003 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda OHKHN uygulanan ve takip edilen 53 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.Çalışma sonuçları her ne kadar tek bir merkeze ait hastaların verileri olup Türkiye için genellenebilir olmasa da Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli hastalar ile ilgili bir fikir verdiği göz ardı edilmemelidir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 39'u (%73,58) erkek,14'ü (%26,42) ise kadın idi.Ortanca yaşa bakıldığında 39 (21- 69) idi.Çalışmaya alınan 26 hasta (%49,1) NHL,27 hasta (%50,9) ise HL idi. 53 hastadan 20 hastanın (%37,74) rituximab aldığı, 33 hastanın da (%62,26) rituximab almadığı saptandı. Bu 33 hastanın 27'si HL (%81,8) tanılıdır. Rituximab alan hastaların 2'sinin 3 kür rituximab (%10),5'inin 4 kür rituximab (%25),1'inin 5 kür rituximab (%5),3'ünün 6 kür rituximab (%15),6'sının 8 kür rituximab (%30),1'inin 10 kür rituximab (%5),2'sinin de 12 kür rituximab (%10) aldığı saptandı. OHKHN döneminde 4 hasta remisyonda (%7,55),4 hasta parsiyel remisyonda (%7,55),20 hasta progresyonda (%37,74),10 hasta stabil hastalık (%18,87),15 hasta da bilinmeyen (%28,30) olarak saptandı. Nakil sonrasında 18 hastada (%33,96) progresyon gözlenirken,35 hastada (%66,04) progresyon gözlenmedi.Çalışmamızda progresyona kadar geçen süre ortanca 8 ay (1-90) olarak saptandı. Non-Hodgkin lenfoma hastalarında progresyonsuz sağ kalım süresi (PSS) 29,3 ay,Hodgkin lenfoma hastalarında PSS 64,74 ay saptanırken,çalışmamızdaki tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde toplam PSS ise 44,23 ay olarak saptandı. Hastaların 28'si (%52,83) yaşıyor iken 25'inde (%47,17) ise ölüm izlendi.Ölümlerin nedenlerine bakıldığında 13 hastada (%52) enfeksiyon neden iken 12 hastada (%48) hastalık progresyonunun olduğu saptandı.

Porrata ve arkadaşlarının 190 NHL tanılı hastalarla yaptığı çalışmada OHKHN sonrası 15.gün lenfosit sayısının yaş,hastalık evresi ve tanıdan bağımsız olduğu saptanmış olup,bu veri bizim çalışmamızla benzerdir [143].Yoong ve arkadaşlarının 274 NHL tanılı hastalarla

yaptığı çalışmada mortalite oranı %52 iken,bizim çalışmamızda %47,17 idi.Çalışmada lenfosit yeniden yapılanmasının gecikmesi PSS'yi daha kötü yaptığı tespit edilmiş olup, OHKHN-15.gün lenfosit sayısının PSS üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda, OHKHN-15.gün lenfosit sayısı ile PSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı[144]. Porrata ve arkadaşlarının 104 NHL tanılı hastalarla yaptığı bir başka çalışmada, OHKHN-15.gün lenfosit sayısı ile nakil öncesi kemoterapi sayısı,kemoterapi rejimleri ile ilişkili olmadığı tespit edilmiş olup,bizim çalışmamızda da benzer bulgular saptandı. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak OHKHN-15.gün lenfosit sayısının PSS üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir[145]. Gordan ve arkadaşları, OHKHN-15.gün lenfosit sayısının >500 olmasının nakil sonrası dönemde NHL veHL hastalarında daha iyi bir PSS ile ilişkili olduğunu tespit etmiş olup,bizim çalışmamızda buna benzer verilere ulaşamadı[146].Seshadri ve arkadaşlarının OHKHN uygulanmış 146 relaps/refrakter HL tanılı hastalarla yaptığı bir çalışmada, OHKHN-15.gün ve 90.gün lenfosit sayılarının PSS ile ilişkili olmadığı sonucuna varmış olup,bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi[147].

Çalışmamızda, rituximab alan hastalarda OHKHN-15.gün lenfosit sayısı ortanca 200/mm³ iken,rituximab almayanlarda ise 300/mm³ olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da rituximab almak, OHKHN sonrası lenfosit yeniden yapılanmasını geciktirir bir tablo ortaya çıkarmaktadır.Fakat OHKHN-100.gün lenfosit sayılarına baktığımızda rituximab alan hastalarda 1950/mm³ iken,almayanlarda ise 1700/mm³ olarak saptandı.100.günlere baktığımızda ise OHKHN sonrası takip eden süreçte rituximab almış olmanın istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermese de lenfosit sayıları üzerinde en azından olumsuz bir etkisi olmadığını düşünmekteyiz.Buradaki temel mekanizmanın, rituximabın özellikle B lenfositler üzerine yaptığı negatif etkinin (in vivo purging) erken dönemlerde daha belirgin görülmesi olduğunu düşünmekteyiz.Çalışmamızda en son rituximab verilen tarih ile OHKHN tarihi arasında ortanca süre 5,5 ay (1-37) olarak saptanmakla birlikte,en son rituximab tarihi ile OHKHN'ye kadar geçen sürenin PSS üzerine istatistiksel anlamlı bir sonuç doğurmadığı saptandı.Ayrıca en son rituximab tarihi ile OHKHN'ye kadar geçen sürenin OHKHN-15.gün lenfosit sayısı üzerine de istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı.Literatür genel olarak değerlendirildiğinde nakil sonrası immun yapılanmanın erken olması rezidüel hastalık progresyonunda koruyucu bir etmen olduğu saptanmış olsa da,bizim çalışmamızda rituximab alan hastalarda immun yapılanmanın daha geç dönemde olgunlaşmaya başladığı ortaya konmuştur.Fakat çalışmamızdaki hasta kısıtlılığından dolayı bu durumun PSS ile ne kadar ilişkili olduğu istatistiksel anlamda tam olarak ortaya konamamıştır.

Literatür genel olarak değerlendirildiğinde rituximabın lenfoma tedavisindeki öneminin ve izlemde PSS'ye ne kadar olumlu etki yaptığına dair özellikle birçok çalışma mevcut olup, rituximab tedavisinin OHKHN-15.gün lenfosit değerleri üzerine etkisi ve bunun da PSS üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma sayısı günümüzde kısıtlı olduğu gözlenmiştir.Biz çalışmamızda bu duruma dikkat çekmeye çalışarak rituximabın lenfoma tedavisindeki önemine vurgu yapmaya ve Türkiye verilerine katkıda bulunmaya çalıştık.Literatürdeki çalışmalara bakıldığında OHKHN-15.gün lenfosit değerinin farklı lenfoma alt gruplarında,multiple myeloma hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya konulmuş olsa da bizim çalışmamızda bu durumlarla ilişkili belirgin bir istatistiksel anlamlılık ortaya konamamıştır.Bu durum çalışmamızdaki bazı kısıtlayıcı faktörlerden de kaynaklanıyor olabilir. Rituximab verilen hastalarda OHKHN-15.günde lenfosit alt gruplarını (B ve T/NK hücreler) inceleyen çalışmaların dizayn edilmesiyle bu kısıtlılığın azalması açısından yararlı olacağı görüşündeyiz. Yine de günümüzde rituximabın lenfoma tedavisindeki önemine,OHKHN sonrası immün yapılanmadaki etkisine,bu durumun PSS ile olan ilişkisine vurgu yapmak açısından çalışmamızın bir fikir verdiği düşünöcesindeyiz.

Sonuç olarak bu çalışmanın retrospektif bir çalışma olması ve hasta sayısının kısmen az olması nedeniyle sınırlı bir çalışma olmuştur. Nakilden sonra immün sistemin yeniden yapılanmasının daha iyi aydınlatılabilmesi,lenfomanın bazı alt tiplerinde artık rituximabın rutin kullanımından dolayı,rituximabın bu süreçteki rolünün daha iyi öğrenilebilmesi,hangi lenfosit alt gruplarının (B,T/NK hücreler) ve bunlardan salınan hangi sitokinlerin bu süreçte etkin olduğunun öğrenilebilmesi için daha büyük vaka serilerinin olduğu,çok merkezli prospektif çalışmaların yapılması gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKÇA

1. Reubinoff, B.E., et al., *Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro*. Nat Biotechnol, 2000. **18**(4): p. 399-404.
2. Bellantuono, I., *Haemopoietic stem cells*. Int J Biochem Cell Biol, 2004. **36**(4): p. 607-20.
3. Goldman L., A.D., ed. *Cecil Medicine*. 23 th ed. Hematopietik Kök Hücre Transplantasyonu, ed. P.S. Vose J. M. 2011, Güneş Tıp Kitabevi.
4. Gurman, G., et al., *Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation as a second transplant for severe aplastic anemia*. Bone Marrow Transplant, 1995. **15**(3): p. 485-6.
5. Çetin M, *Otolog kök hücre transplantasyonu: Türkiye deneyimi*. 4. ulusal kemik iliği transplantasyonu ve kök hücre tedavileri kongresi bildiri özetleri, 2007.
6. Marks, D.I., et al., *Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia using sibling and volunteer unrelated donors. A comparison of complications in the first 2 years*. Ann Intern Med, 1993. **119**(3): p. 207-14.
7. Özmen S, *Kök Hücreler*. Türk Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahi Dergisi, 2006. **14**.
8. Jacobson, L.O., E.K. Marks, and et al., *The role of the spleen in radiation injury*. Proc Soc Exp Biol Med, 1949. **70**(4): p. 740-2.
9. Thomson, J.A., et al., *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts*. Science, 1998. **282**(5391): p. 1145-7.
10. Ertem M, *Kordon Kanı Bankacılığı*. Güncel Pediatri Dergisi 2005. **3**.
11. Schofield R, *The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell*. Blood Cells, 1987. **4**.
12. Jiang, Y., et al., *Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow*. Nature, 2002. **418**(6893): p. 41-9.
13. Dedeepiya, V.D., et al., *Index of CD34+ Cells and Mononuclear Cells in the Bone Marrow of Spinal Cord Injury Patients of Different Age Groups: A Comparative Analysis*. Bone Marrow Res. **2012**: p. 787414.
14. Gardner, R.L., *Stem cells: potency, plasticity and public perception*. J Anat, 2002. **200**(Pt 3): p. 277-82.
15. Barrilleaux, B., et al., *Review: ex vivo engineering of living tissues with adult stem cells*. Tissue Eng, 2006. **12**(11): p. 3007-19.

16. Gimble, J.M., A.J. Katz, and B.A. Bunnell, *Adipose-derived stem cells for regenerative medicine*. *Circ Res*, 2007. **100**(9): p. 1249-60.
17. Aydın F, G.M., ed. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, ed. Çarın MN. 2002, Nobel Tıp Kitapevi. 300-4.
18. Kufe DW, P.R., Weichselbaum RR, Bast RC, Ted S, Holland JF., *Cancer Medicine*. 6 th edition ed. Hematopoietic System, ed. F.I. Emil. 2003: hamilton(canada).
19. Kuby J, *Immunology*. Cells and Organs of the immune system (3rd edition), 1997: p. 47.
20. Kessinger, A. and J.O. Armitage, *Harvesting marrow for autologous transplantation from patients with malignancies*. *Bone Marrow Transplant*, 1987. **2**(1): p. 15-8.
21. Korbling, M., et al., *Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia*. *Exp Hematol*, 1981. **9**(6): p. 684-90.
22. Goldman, J.M., et al., *Buffy coat autografts for patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation*. *Blut*, 1981. **42**(3): p. 149-55.
23. Karakuş S, *Kateterle kan ürünü dışındaki tedavi uygulamaları*, in *Türk Hematoloji Derneği-Hematoloji Pratiğinde Uygulamalı Kateterizasyon Kursu*. 2006.
24. Broxmeyer HE, S.h.F., ed. *Cord blood hematopoietic cell transplantation*. 3 th edition ed. Textbook of Thomas 'hematopoiet ic cell transplantation, ed. F.S. Blume KG, Appelbaum FR,. 2004, Blackwell Publish: Massachuset. 550-64.
25. Broxmeyer, H.E., et al., *High-efficiency recovery of functional hematopoietic progenitor and stem cells from human cord blood cryopreserved for 15 years*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. **100**(2): p. 645-50.
26. Wall D, *Umbilical Cord Blood Transplantation*. Pediatric Stem Cell Transplantation, ed. Mehta P. 2004, Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers,.
27. Kogler, G., et al., *Simultaneous cord blood transplantation of ex vivo expanded together with non-expanded cells for high risk leukemia*. *Bone Marrow Transplant*, 1999. **24**(4): p. 397-403.
28. Gluckman, E., et al., *Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling*. *N Engl J Med*, 1989. **321**(17): p. 1174-8.
29. Gotherstrom, C., et al., *Immunologic properties of human fetal mesenchymal stem cells*. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. **190**(1): p. 239-45.
30. O'Donoghue, K. and N.M. Fisk, *Fetal stem cells*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004. **18**(6): p. 853-75.

31. Parkman, R., J. Rappeport, and F. Rosen, *Human graft versus host disease*. J Invest Dermatol, 1980. **74**(5): p. 276-9.
32. Kirkpatrick, C.H., *Transplantation immunology*. JAMA, 1987. **258**(20): p. 2993-3000.
33. Storb, R., *Graft rejection and graft-versus-host disease in marrow transplantation*. Transplant Proc, 1989. **21**(1 Pt 3): p. 2915-8.
34. Anasetti, C., et al., *Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma*. N Engl J Med, 1989. **320**(4): p. 197-204.
35. Demirer T, *Periferik Kök Hücre Mobilizasyon Teknikleri ve Mobilizasyona Etkili Faktörler*, in *Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu*. 2004. p. 84-91.
36. Metcalf D, M.M., *Hematopoietic Cells*. 1971, Amsterdam: North-Holland Publishers.
37. Siminovitch, L., E.A. McCulloch, and J.E. Till, *The Distribution of Colony-Forming Cells among Spleen Colonies*. J Cell Physiol, 1963. **62**: p. 327-36.
38. Aschan, J., *Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook*. Br Med Bull, 2006. **77-78**: p. 23-36.
39. Kolb, H.J., et al., *Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients*. Blood, 1990. **76**(12): p. 2462-5.
40. Juttner, C.A., et al., *Early lympho-hemopoietic recovery after autografting using peripheral blood stem cells in acute non-lymphoblastic leukemia*. Transplant Proc, 1988. **20**(1): p. 40-2.
41. Kessinger, A., et al., *Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells*. Exp Hematol, 1986. **14**(3): p. 192-6.
42. Kessinger, A., et al., *Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy*. Blood, 1988. **71**(3): p. 723-7.
43. Goodman, J.W. and G.S. Hodgson, *Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice*. Blood, 1962. **19**: p. 702-14.
44. Richman, C.M., R.S. Weiner, and R.A. Yankee, *Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man*. Blood, 1976. **47**(6): p. 1031-9.
45. Barr, R.D., J. Whang-Peng, and S. Perry, *Hemopoietic stem cells in human peripheral blood*. Science, 1975. **190**(4211): p. 284-5.
46. Sarpel, S.C., et al., *The collection, preservation and function of peripheral blood hematopoietic cells in dogs*. Exp Hematol, 1979. **7**(2): p. 113-20.

47. Storb, R., et al., *Demonstration of hemopoietic stem cells in the peripheral blood of baboons by cross circulation*. *Blood*, 1977. **50**(3): p. 537-42.
48. Fliedner, T.M., et al., *Treatment of aplastic anemia by blood stem cell transfusion: a canine model*. *Haematologica*, 1976. **61**(2): p. 141-56.
49. Appelbaum, F.R., et al., *Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma*. *Blood*, 1978. **52**(1): p. 85-95.
50. Brown, R.A., et al., *Factors that influence the collection and engraftment of allogeneic peripheral-blood stem cells in patients with hematologic malignancies*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(9): p. 3067-74.
51. Dicke, K.A., et al., *Autologous bone marrow transplantation in patients with adult acute leukemia in relapse*. *Transplantation*, 1978. **26**(3): p. 169-73.
52. Haurani, F.I., *Thirty-one-year survival following chemotherapy and autologous bone marrow in malignant lymphoma*. *Am J Hematol*, 1997. **55**(1): p. 35-8.
53. Kurnick, N.B., et al., *Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow*. *Ann Intern Med*, 1958. **49**(5): p. 973-86.
54. Mc, G.J., Jr., et al., *Treatment of terminal leukemic relapse by total-body irradiation and intravenous infusion of stored autologous bone marrow obtained during remission*. *N Engl J Med*, 1959. **260**(14): p. 675-83.
55. Sheridan, W.P., et al., *Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy*. *Lancet*, 1992. **339**(8794): p. 640-4.
56. Shpall, E.J., et al., *A randomized phase 3 study of peripheral blood progenitor cell mobilization with stem cell factor and filgrastim in high-risk breast cancer patients*. *Blood*, 1999. **93**(8): p. 2491-501.
57. Siena, S., et al., *Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. *Blood*, 1989. **74**(6): p. 1905-14.
58. To, L.B., et al., *Single high doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood*. *Exp Hematol*, 1990. **18**(5): p. 442-7.

59. Damiani, D., et al., *Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients*. *Blood*, 1997. **90**(1): p. 36-42.
60. Schmitz, N., et al., *Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients*. *Lancet*, 1996. **347**(8998): p. 353-7.
61. Deisseroth, A.B., et al., *Genetic marking shows that Ph⁺ cells present in autologous transplants of chronic myelogenous leukemia (CML) contribute to relapse after autologous bone marrow in CML*. *Blood*, 1994. **83**(10): p. 3068-76.
62. Brenner, M.K., et al., *Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation*. *Lancet*, 1993. **341**(8837): p. 85-6.
63. Ljungman, P., et al., *Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe*. *Bone Marrow Transplant*, 2006. **37**(5): p. 439-49.
64. Jagannath, S., et al., *High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease*. *Ann Intern Med*, 1986. **104**(2): p. 163-8.
65. Appelbaum, F.R., et al., *Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation, and marrow transplantation*. *J Clin Oncol*, 1987. **5**(9): p. 1340-7.
66. Bensinger WI, B.C., ed. *Preparative regimens*. 2 nd edition ed. Hematopoietic Cell Transplantation, ed. B.K. Thomas ED, Forman SJ,. 1999, Blackwell Science Publisher: Boston. 123-34.
67. Blume, K.G. and S.J. Forman, *High-dose etoposide (VP-16)-containing preparatory regimens in allogeneic and autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies*. *Semin Oncol*, 1992. **19**(6 Suppl 13): p. 63-6.
68. Govindarajan, R., et al., *Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 1996. **95**(2): p. 349-53.
69. Andre, M., et al., *Treatment-related deaths and second cancer risk after autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease*. *Blood*, 1998. **92**(6): p. 1933-40.
70. Abruzzese, E., et al., *Detection of abnormal pretransplant clones in progenitor cells of patients who developed myelodysplasia after autologous transplantation*. *Blood*, 1999. **94**(5): p. 1814-9.

71. Chao, N.J., et al., *Importance of bone marrow cytogenetic evaluation before autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease*. J Clin Oncol, 1991. **9**(9): p. 1575-9.
72. Chao NJ, T.D., Bloom JR, et al., *Dynamic assessment of quality of life after autologous bone marrow transplantation*. Blood, 1992. **80**.
73. DeVita VT, H.S., Rosenberg SA., *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 7 th edition ed. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 2005, New York: Lippincott Williams & Wilkins,.
74. C, S., *Aeber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukemie verlaufende Tuberkolose des lymphatischen Apparates*. Z Heilkunde, 1898. **19**.
75. D, R., *On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis*. John Hopkins Hosp Rep 1902. **10**.
76. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, et al., ed. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2008, IARC press: Lyon.
77. Alexander, F.E., et al., *Epidemiological evidence for the 'two-disease hypothesis' in Hodgkin's disease*. Int J Epidemiol, 1991. **20**(2): p. 354-61.
78. Alexander, F.E., et al., *Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people*. Int J Cancer, 1991. **48**(1): p. 10-4.
79. Chang, E.T., et al., *Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(19): p. 1466-74.
80. Ries LA, K.C., Hankey BF, *SEER cancer statistics review: 1973-1994*. 1997, National Cancer Institute, Bethesda
81. Pileri, S.A., et al., *Is Hodgkin's disease a unique entity?* Leuk Lymphoma, 1995. **15 Suppl 1**: p. 3-6.
82. JC, A., ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Disease of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen, and Thymus, ed. A.A. Kumar V, Fausto N. 2005, Elsevier Saunders press: Philadelphia. 686–690.
83. Kuppers, R., et al., *Cellular origin of human B-cell lymphomas*. N Engl J Med, 1999. **341**(20): p. 1520-9.
84. Marafioti, T., et al., *Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells*. N Engl J Med, 1997. **337**(7): p. 453-8.
85. Harris, N.L., *Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading*. Semin Hematol, 1999. **36**(3): p. 220-32.

86. Morton, L.M., et al., *Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001*. Blood, 2006. **107**(1): p. 265-76.
87. Diehl, V., et al., *Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease*. J Clin Oncol, 1999. **17**(3): p. 776-83.
88. Regula, D.P., Jr., R.T. Hoppe, and L.M. Weiss, *Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease*. N Engl J Med, 1988. **318**(4): p. 214-9.
89. Mason, D.Y., et al., *Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity*. Am J Surg Pathol, 1994. **18**(5): p. 526-30.
90. Anagnostopoulos, I., et al., *European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes*. Blood, 2000. **96**(5): p. 1889-99.
91. Friedberg, J.W., et al., *FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison*. Leuk Lymphoma, 2004. **45**(1): p. 85-92.
92. von Wasielewski, R., et al., *Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype*. Am J Pathol, 1997. **151**(4): p. 1123-30.
93. Lister, T.A., et al., *Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting*. J Clin Oncol, 1989. **7**(11): p. 1630-6.
94. Bayerl, M.G., et al., *Lacunar and reed-sternberg-like cells in follicular lymphomas are clonally related to the centrocytic and centroblastic cells as demonstrated by laser capture microdissection*. Am J Clin Pathol, 2004. **122**(6): p. 858-64.
95. Horning, S.J., *Risk, cure and complications in advanced hodgkin disease*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007: p. 197-203.
96. Ferme, C., et al., *Prognosis of patients with advanced Hodgkin's disease: evaluation of four prognostic models using 344 patients included in the Group d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte Study*. Cancer, 1997. **80**(6): p. 1124-33.
97. Ranson, M.R., et al., *An analysis of prognostic factors in stage III and IV Hodgkin's disease treated at a single centre with MVPP*. Ann Oncol, 1991. **2**(6): p. 423-9.

98. Hasenclever, D. and V. Diehl, *A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease.* N Engl J Med, 1998. **339**(21): p. 1506-14.
99. Press, O.W., et al., *Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease.* J Clin Oncol, 2001. **19**(22): p. 4238-44.
100. Carde, P., et al., *Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group.* J Clin Oncol, 1993. **11**(11): p. 2258-72.
101. Diehl, V., et al., *Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease.* N Engl J Med, 2003. **348**(24): p. 2386-95.
102. Federico, M., et al., *ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial.* J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 805-11.
103. S, H., ed. *Hodgkin's disease.* 2nd ed. Textbook of Medical Oncology, ed. H.H. Cavalli F, Kaye S., 2000, Martin Dunitz Publishers: London. 461-74.
104. Diehl V, M.P., Harris NL., ed. *Hodgkin's disease.* 6th ed. Principles and Practice of Oncology, ed. H.S. De Vita VT, Rosenberg SA. 2001, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia Publisher: Philadelphia. 2339– 86.
105. Radich, J., et al., *Detection of bcr-abl transcripts in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after marrow transplantation.* Blood, 1997. **89**(7): p. 2602-9.
106. Schmitz N, S.M., Pfistner B, et al., *HDR-1: high-dose therapy (HDT) followed by hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease (HD): final results of a randomised GHSG and EBMT trial (HD-R1).* Proc Am Soc Clin Oncol, 1999. **18**.
107. Linch, D.C., et al., *Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial.* Lancet, 1993. **341**(8852): p. 1051-4.
108. Josting, A., et al., *Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group.* Blood, 2000. **96**(4): p. 1280-6.

109. Rehwald, U., et al., *Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group*. Blood, 2003. **101**(2): p. 420-4.
110. Schlembach, P.J., et al., *Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease*. Cancer J, 2002. **8**(5): p. 377-83.
111. Nogova, L., et al., *Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG)*. Ann Oncol, 2005. **16**(10): p. 1683-7.
112. Ekstrand, B.C., et al., *Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial*. Blood, 2003. **101**(11): p. 4285-9.
113. Capra, M., et al., *Long-term outcome in children with Hodgkin's lymphoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial*. Eur J Cancer, 2007. **43**(7): p. 1171-9.
114. Kenneth F, F.R., ed. *Lymphomas*. 6th ed. Williams Hematology, ed. C.B. Beutler E, Lict man M, Kipps T, Seligsohn U. 2001, Mc Graw-Hill Companies: New-York. 1237-63.
115. Bociek RG, A.J., ed. *Non-Hodgkin's lymphomas*. 2nd ed. lood; Princioles and Practice of Hematology, ed. L.S. Handin RI, Stossel TP. 2003, Lippincot Williams&Wilkins publisher: Philadelphia. 861-87.
116. Ries LAG, M.D., Krapcho M, et al., *SEER Cancer Statist ics Review, 1975–2005*. 2008, National Cancer Institute. Bethesda.
117. Ferlay J, B.F., Pisani P, Parkin DM,, *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC*. 2000, Globocan
118. Freedman AS, N.L., ed. *Non-Hodgkin lymphomas*. 5th ed. Cancer Medicine, ed. K.D. Bast RC, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E. 2000, B.C. Decker inc publisher: Canada. 2034-58.
119. Segall, G.M., *FDG PET imaging in patients with lymphoma: a clinical perspective*. J Nucl Med, 2001. **42**(4): p. 609-10.
120. Muller, A.M., et al., *Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology*. Ann Hematol, 2005. **84**(1): p. 1-12.
121. B, F., *Yüksek Dereceli Hodgkin Dışı Lenfomalarda Güncel Tedavi Yaklaşımı. Kronik Lenfosit ik Lösemide Güncel Tedavi Yaklaşımı*, in *I.Uludağ Hematoloji Günleri*. 2006: Bursa. p. 8-34.

122. Gürel N, D.G., Ferhanoğlu B, Ülkü B, Molinas N, Tuzuner N., *Immunophenotyping and DNA Flow cytometric analysis of Non-Hodgkin's Lymphoma*, in *XIII th meet ing of The Internat ional Societ y of Hematology*. 1995: Istanbul,Turkey.
123. Armitage, J.O., *Staging non-Hodgkin lymphoma*. *CA Cancer J Clin*, 2005. **55**(6): p. 368-76.
124. MH, T., ed. *Non-Hodgkin Lenfoma*. *Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçe*, ed. A.K. Thomas MH. 2009, Mayo Clinic Scient ific Press an Informa Healthcar. 366-9.
125. Majhail, N.S., et al., *Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006. **12**(10): p. 1065-72.
126. Lazarus, H.M., et al., *Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(2): p. 534-45.
127. Lazarus, H.M., et al., *Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR)*. *Bone Marrow Transplant*, 2001. **27**(4): p. 387-96.
128. Haioun, C., et al., *Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(3): p. 1131-7.
129. Vose, J.M., et al., *Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma in first relapse or second remission*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2004. **10**(2): p. 116-27.
130. Vose, J.M., et al., *Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(2): p. 406-13.
131. Wadehra, N., et al., *Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006. **12**(12): p. 1343-9.
132. van Besien, K., et al., *High-dose chemotherapy with BEAC regimen and autologous bone marrow transplantation for intermediate grade and immunoblastic lymphoma: durable complete remissions, but a high rate of regimen-related toxicity*. *Bone Marrow Transplant*, 1995. **15**(4): p. 549-55.

133. Sweetenham, J.W., et al., *High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party.* J Clin Oncol, 1999. **17**(10): p. 3101-9.
134. Philip, T., et al., *Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma.* N Engl J Med, 1995. **333**(23): p. 1540-5.
135. Majhail, N.S., et al., *Long-term survival and late relapse in 2-year survivors of autologous haematopoietic cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma.* Br J Haematol, 2009. **147**(1): p. 129-39.
136. Bolwell, B., et al., *Autologous hematopoietic cell transplantation non-Hodgkin's lymphoma: 100 month follow-up.* Bone Marrow Transplant, 2002. **29**(8): p. 673-9.
137. Moskowitz, C.H., et al., *Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma.* J Clin Oncol, 1999. **17**(12): p. 3776-85.
138. Olivieri, A., et al., *DHAP regimen plus G-CSF as salvage therapy and priming for blood progenitor cell collection in patients with poor prognosis lymphoma.* Bone Marrow Transplant, 1995. **16**(1): p. 85-93.
139. Velasquez, W.S., et al., *Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP).* Blood, 1988. **71**(1): p. 117-22.
140. Greb, A., et al., *High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis.* Cancer Treat Rev, 2007. **33**(4): p. 338-46.
141. Haioun, C., et al., *Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma.* Ann Oncol, 2009. **20**(12): p. 1985-92.
142. Mounier, N. and C. Gisselbrecht, *Stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era.* Curr Opin Oncol. **23**(2): p. 209-13.
143. Porrata, L.F., et al., *Infused peripheral blood autograft absolute lymphocyte count correlates with day 15 absolute lymphocyte count and clinical outcome after autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma.* Bone Marrow Transplant, 2004. **33**(3): p. 291-8.

144. Yoong, Y., et al., *The effect of absolute lymphocyte count recovery kinetics on survival after autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma*. *Leuk Lymphoma*, 2005. **46**(9): p. 1287-94.
145. Porrata, L.F., et al., *Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma*. *Blood*, 2001. **98**(3): p. 579-85.
146. Gordan, L.N., et al., *Correlation of early lymphocyte recovery and progression-free survival after autologous stem-cell transplant in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's Lymphoma*. *Bone Marrow Transplant*, 2003. **31**(11): p. 1009-13.
147. Seshadri, T., et al., *The relationship between absolute lymphocyte count with PFS in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplant*. *Bone Marrow Transplant*, 2008. **42**(1): p. 29-34.